



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 195**

51 Int. Cl.:
C07C 211/40 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03779847 .7**
86 Fecha de presentación : **05.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1560806**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54

Título: **Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-arilciclohexilamina.**

30

Prioridad: **12.11.2002 DE 102 52 874**
14.11.2002 DE 102 53 322

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73

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

72

Inventor/es: **Sundermann, Bernd;**
Schick, Hans y
Hinze, Claudia

74

Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 279 195 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 de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-arilciclohexilamina.

5 La presente invención se refiere a derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-arilciclohexilamina, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-arilciclohexilamina para la producción de medicamentos.

10 El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (*Opioid-Receptor-Like* - análogo al receptor opioide) (Meunier y col., Nature 377, 1995, pp. 532-535) que forma parte de la familia de los receptores opioides y que se encuentra en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal, y presenta una alta afinidad 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).

20 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). Estos resultados se pueden entender como de inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., Neuroscience 75, 1996, pp. 333-337). En este contexto también se ha podido identificar una actividad ansiolítica para la nociceptina (Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

25 Por otra parte, también se ha podido demostrar en diferentes modelos animales un efecto antinociceptivo de la nociceptina, sobre todo después de su administración intratecal. La nociceptina tiene un efecto antinociceptivo en diferentes modelos de dolor, por ejemplo en el ensayo *Tail Flick* en ratones (King y col., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116). También se ha podido identificar un efecto antinociceptivo de la nociceptina en modelos de dolor neuropático, lo cual 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 en estas condiciones (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, pp. 9685-9694).

30 El receptor ORL1 participa además en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y en muchos otros procesos. En un artículo de la revista especializada de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) aparece 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 la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción a opioides, 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 del sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, economía electrolítica, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micción (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también administrados junto con opioides) o como nootrópicos.

45 Las posibilidades de utilización de compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben son, por tanto, múltiples. Junto a éstos, los receptores opioides como el receptor μ y otros subtipos desempeñan un papel importante precisamente en el campo de la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones mencionadas. Por consiguiente, sería favorable que el compuesto también tuviera efecto en estos receptores opioides.

50 La literatura ya da a conocer el compuesto 4-(*p*-bromofenil)-4-(dimetilamino)-1-fenilciclohexanol como un potente analgésico (J. Med. Chem 1979, 22, 1157-1158). Los compuestos según la invención son diferentes porque no portan ningún grupo OH en la posición 4 del anillo ciclohexano.

55 La literatura también da a conocer un derivado de piperidina trisustituido que se une al receptor ORL1 (Tetrahedron 2001, 57, 981-986). Los compuestos según la invención son diferentes porque contienen un anillo ciclohexano en lugar de un anillo piperidina que no porta ningún grupo hidroxilo en la posición 3. Los sustituyentes en las posiciones 1 y 4 del anillo de seis miembros también tienen definiciones diferentes.

60 El objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición medicamentos que tuvieran un efecto sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1 y que, en consecuencia, fueran adecuados para medicamentos, en particular para el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con este sistema, de acuerdo con el estado actual de la técnica, o para utilizarlos en las indicaciones mencionadas en éste.

65

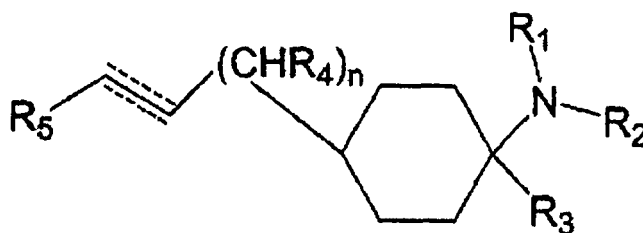
ES 2 279 195 T3

Por consiguiente, el objeto de la invención consiste en derivados de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina de fórmula general I

5

10

15



I

donde

20

la línea representada de la siguiente manera es un enlace simple, doble o triple,

25

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, 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 unidos a través de alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

30

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

35

siendo R^6 igual a 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 unidos a través de alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

40

R^3 representa 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, unidos a través de un grupo alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

45

R^4 significa H, OH o acetiloxi, benciloxicarboniloxi o terc-butoxicarboniloxi ("OBoc"), siendo $n = 0$ ó 1 ;

R^5 representa cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CH_2R^{12}$, $-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$;

50

siendo R^{12} igual a cicloalquilo(C_{3-8}), 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 forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

55

Todos estos compuestos según la invención muestran una buena unión con el receptor ORL1, pero también con otros receptores opiáceos.

60

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 no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. En este contexto, alquilo(C_{1-2}) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C_{1-3}) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C_{1-4}) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C_{1-5}) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C_{1-6}) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C_{1-7}) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C_{1-8}) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, al-

65

ES 2 279 195 T3

quilo(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, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH, y también pirazolinona, oxapirazolinona, [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 (en caso dado 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 estar sustituido 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 grupos 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

Por “grupo heteroarilo” se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con como mínimo un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también pueden estar sustituidos 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 R²², OR²², un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²³R²⁴, un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi(C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₃₋₈), un cicloalquilo(C₃₋₈) o un alquilen(C₂₋₆).

En este contexto, el grupo R²² representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo 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, no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

los grupos R²³ y R²⁴, 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, no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

o los grupos R²³ y R²⁴ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁵CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, y

el grupo R²⁵ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo 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, 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 mediante interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden 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.

ES 2 279 195 T3

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 al menos un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilizarse 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 utilizarse en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de ácidos determinados 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,λ⁶-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 y la sal citrato son especialmente preferentes.

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 utilizarse en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. 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,λ⁶-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 al menos un catión preferentemente inorgánico fisiológicamente compatible, en particular en caso de utilizarse en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también de NH₄⁺, pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

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 al menos un catión inorgánico fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilizarse en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también de NH₄⁺, pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención son preferentes los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina donde

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₈), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

siendo R⁶ igual a H; alquilo(C₁₋₈), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, 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 ambos iguales a H;

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

en particular

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

Son especialmente preferentes los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina en los que R¹ y R² representan, independientemente entre sí, CH₃ o H, no significando R¹ y R² al mismo tiempo H.

También son preferentes en el sentido de esta invención los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina en los que

ES 2 279 195 T3

R³ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado o insaturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

5
preferentemente

10 R³ significa ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; 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, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado;

15 en particular

20 R³ significa fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado.

25 Son especialmente preferentes los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina en los que R³ representa fenilo, tiofenilo, piridilo o bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, de forma totalmente preferente fenilo.

También son preferentes los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina en los que

30 R⁵ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

35 preferentemente

35 R⁵ significa 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, ftalacínilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

40 en particular

45 R⁵ significa 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.

Además son preferentes los derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina en los que

50 R⁵ representa -CH₂R¹², -CH₂-CH₂R¹², -CH₂-CH₂-CH₂R¹²;

55 preferentemente

R⁵ significa -CH₂R¹², -CH₂-CH₂R¹²;

60 en particular

R⁵ significa -CH₂R¹²;

donde

60 R¹² representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

65 R¹² significa 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, fluo-

ES 2 279 195 T3

rantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R¹² significa 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.

Son totalmente preferentes los derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina del siguiente grupo:

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero de mayor polaridad;

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero de la segunda mayor polaridad;

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero con la mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de la mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor polaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la mayor polaridad;

- clorhidratos de {4-[3-(1*H*-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de mayor polaridad;

- clorhidratos de {4-[3-(1*H*-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de mayor apolaridad;

- 3-[3-*tert*-butoxicarboniloxi-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, diastereoisómero de mayor apolaridad;

- 3-[3-*tert*-butoxicarboniloxi-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, diastereoisómero de mayor polaridad;

- 3-[3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-hidroxi-prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo;

en caso dado también en forma de sus mezclas.

Las sustancias según la invención tienen un efecto relevante sobre, por ejemplo, el receptor ORL1 en relación con diferentes enfermedades, y también sobre el receptor μ -opioide, 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-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina.

Además de como mínimo un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención, los medicamentos según la invención contienen, en caso dado, aditivos y/o materiales auxiliares adecuados, también materiales de soporte, de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones inyectables, 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 las cantidades 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-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención en un depósito, en forma

ES 2 279 195 T3

5 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-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina 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.

10 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-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención.

15 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-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina, también contenga otro principio activo, en particular un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

20 En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención 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.

25 Como se puede ver en la introducción del estado actual de la técnica, el receptor ORL1 se ha identificado principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención se pueden utilizar para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

30 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

35 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención para la producción de 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 de aprendizaje y memoria (como 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, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ella, para el tratamiento de síndromes de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adicción a opioides.

45 En alguna de las utilizaciones anteriormente mencionadas puede ser preferible que el derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

50 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 humano que requiera tratamiento para el dolor, en particular el dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención, o de un medicamento según la invención.

55 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la producción de los derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y en los ejemplos.

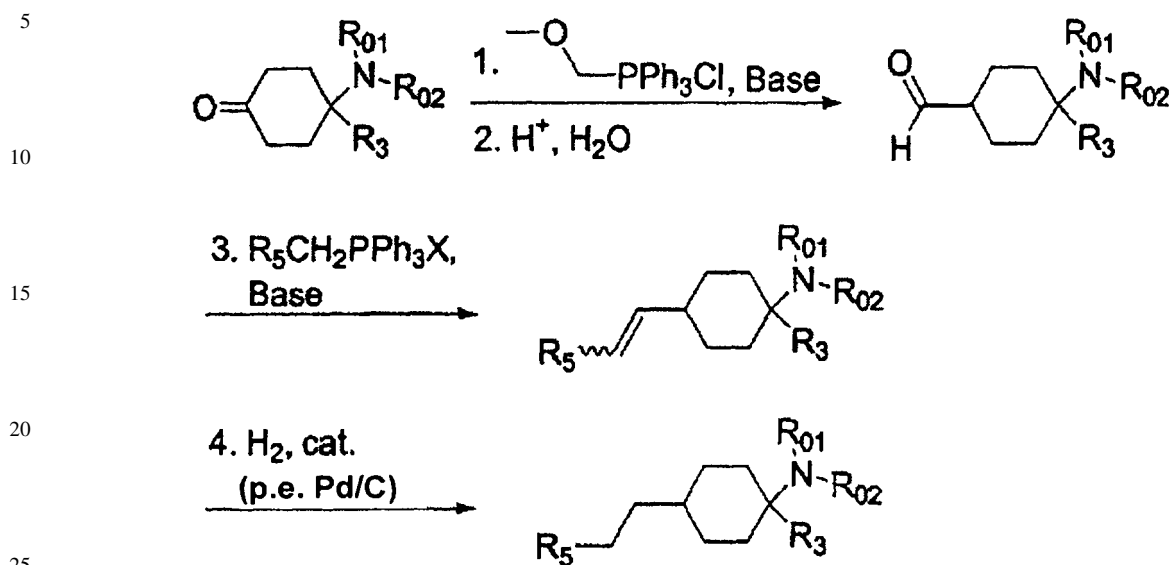
60 En este contexto es especialmente adecuado un procedimiento, denominado en lo sucesivo procedimiento principal, para la producción de un derivado de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según la invención con los siguientes pasos,

teniendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 el significado indicado para los compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula I,

y

65

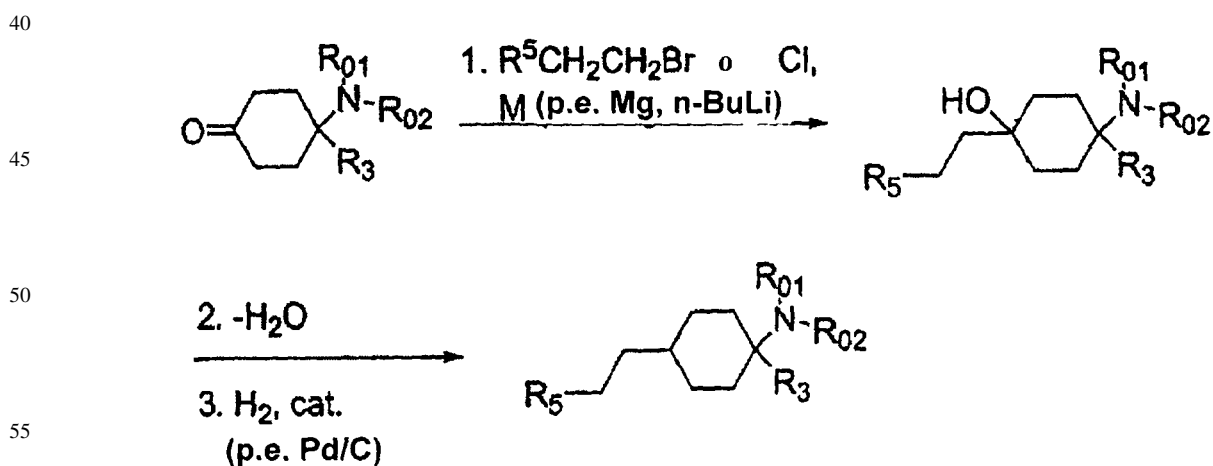
representando R^{01} y R^{02} , independientemente entre sí, un grupo protector, o teniendo R^{01} y R^{02} el significado indicado para R^1 y R^2 en los compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula I:



30 En el primer paso se someten a reacción un derivado de 4-aminociclohexanona con cloruro de metoxitriposonio y una base, por ejemplo hidruro de sodio, y a continuación con un ácido acuoso, por ejemplo HCl, para obtener los aldehídos correspondientes.

35 En el segundo paso, los derivados de 4-aminociclohexanocarbaldehído obtenidos se someten a reacción con reactivos de Wittig, de fórmula general $R^5CH_2PPh_3X$, en presencia de una base, y las olefinas obtenidas se reducen, en caso dado, para producir el alcano, por ejemplo catalíticamente con H_2 , por ejemplo mediante Pd/C.

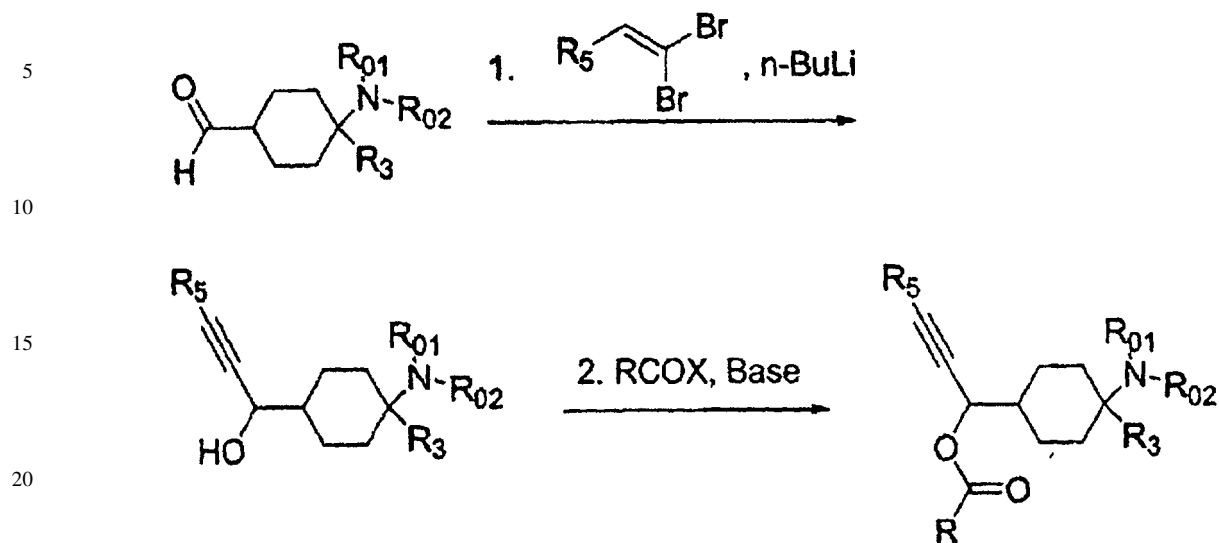
Esquema de síntesis general alternativo



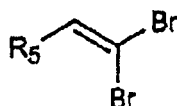
60 Como alternativa, también se pueden producir derivados de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina sometiéndola a reacción con un compuesto organometálico, que se puede preparar a partir de $R^5CH_2CH_2Br$ o $R^5CH_2CH_2Cl$, bajo la adición de un metal o de un compuesto organometálico adecuado, por ejemplo magnesio o n-BuLi, y deshidratando a continuación por adición de un ácido e hidrogenando catalíticamente con H_2 , por ejemplo mediante Pd/C.

65

Esquema de síntesis general (derivados alquino y derivados alquilo-sustituídos)



En la preparación de derivados alquino y de compuestos sustituidos en la cadena alquilo, se somete a reacción un 4-aminociclohexilcarbaldehído con



en presencia de n-BuLi para obtener los derivados de 4-alquilmilciclohexilamina según la invención, donde R⁴ significa OH. Protegiendo la función OH con un grupo protector y posterior hidrogenación del enlace triple, por ejemplo con H₂/Pd o H₂ a través de Pd/C + BaSO₄ (catalizador de Lindlar), se obtienen los compuestos alquilo o alqueno correspondientes.

La literatura da a conocer la preparación de 4-aminociclohexanonas adecuadas (Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

El aislamiento de los compuestos según la invención por cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria y acetato de etilo, metanol, mezclas acetato de etilo y metanol o mezclas acetato de etilo y dietil éter, como eluyente, conduce a una separación de los diastereoisómeros de diferente polaridad. Éstos se caracterizan según su tiempo de propagación durante la separación como "diastereoisómero con la mayor apolaridad" (tiempo de propagación más corto) hasta "diastereoisómero con la mayor polaridad" (tiempo de propagación más largo).

La invención se explica a continuación mediante ejemplos, sin limitarse por ello a los mismos.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" acetato de etilo, "DCM" diclorometano, "DMF" dimetilformamida, "DMSO" sulfóxido de dimetilo y "THF" tetrahidrofurano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidades de sustancia, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "desc." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "% en volumen" por ciento en volumen, "% en masa" por ciento en masa, y "M" es la indicación de la concentración en mol/l.

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

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

ES 2 279 195 T3

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

Ejemplo 1

5

Clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero con la mayor polaridad

Bajo argón, se disolvió cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (6,3 g, 18,4 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió hidruro de sodio (al 60 por ciento en aceite mineral, 737 mg, 18,4 mmol). Después se añadió, gota a gota, a lo largo de 30 min, 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,0 g, 9,2 mmol) disuelta en 25 ml de DMF, y la suspensión se agitó durante 3 d a TA. Para la elaboración, la suspensión se vertió lentamente en HCl 2 M (50 ml) enfriado con agua helada, se agitó durante 2 h a TA y a continuación se extrajo con dietil éter (5 x 25 ml) y EE (6 x 20 ml). Después, la fase acuosa se ajustó a un pH 10-11 con NaOH 1 M y se extrajo con EE (5 x 20 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo consistía en 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído (2,0 g aceite marrón) en una relación de diastereoisómeros de 55:45 (¹H-NMR).

Bajo argón, se suspendió cloruro de 4-metilbenciltrifenilfosfonio (1,61 g, 4 mmol) en DMF abs., se enfrió a 0°C, se añadió poco a poco hidruro de sodio (200 mg, al 60 por ciento en aceite mineral, 5 mmol) y se agitó durante 30 min. Después se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído (463 mg, 2 mmol) en DMF y se añadió gota a gota en un plazo de 35 min. Después de calentar la mezcla lentamente a TA, se agitó durante 2 días. Para la elaboración se separaron por destilación hasta aproximadamente 4 ml de DMF, el residuo se enfrió a 0°C y se mezcló, agitando, con 15 ml de HCl 2 N. La suspensión acuosa se extrajo con éter (5 x 20 ml) y los extractos reunidos se secaron, filtraron y concentraron, con lo que se obtuvieron 1,85 g de producto crudo en forma de un sólido beige pegajoso. La fase acuosa se ajustó a un pH 10 con NaOH 1 M y se extrajo con EE (3 x 15 ml). Los extractos reunidos se secaron, filtraron y concentraron, con lo que se obtuvieron otros 113 mg de producto crudo. Los productos crudos reunidos se purificaron mediante cromatografía flash en gel de sílice [170 g, eluyente: 2.500 ml EE/MeOH (3:1)]. Se obtuvieron 120 mg del diastereoisómero con la mayor polaridad de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina (p.f. 130-145°C). Después, 110 mg (0,34 mmol) de éste se disolvieron en caliente en 2-butanona/acetona (4 ml/2 ml). Después se añadió gota a gota a TA clorotrimetilsilano (131 µl, 1 mmol) y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó por completo por destilación. El residuo se recubrió de éter abs. y se separó mecánicamente de la pared del matraz. El sólido higroscópico así obtenido se secó en vacío. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina con un rendimiento de 122 mg (sólido higroscópico beige, p.f. 140-150°C).

Ejemplo 2

Clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero con la segunda mayor polaridad

Tal como se ha descrito para el Ejemplo 1, también se obtuvieron 84 mg del diastereoisómero con la segunda mayor polaridad (p.f. 108-120°C). Después, 80 mg (0,25 mmol) de éste se disolvieron en caliente en 2-butanona/metanol (5 ml/3 ml), a TA se añadió HCl 3,3 M etanólico (228 µl, 0,8 mmol) y se agitó durante 60 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad, el residuo se recubrió de éter y se separó mecánicamente de la pared del matraz. El sólido se aspiró y se lavó con éter (2 x 2 ml). De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina con la segunda mayor polaridad con un rendimiento de 87 mg (sólido beige, p.f. 155-163°C).

Ejemplo 3

Clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero con la mayor apolaridad

50

Tal como se ha descrito para el Ejemplo 1, también se obtuvieron 57 mg del diastereoisómero con la mayor apolaridad (p.f. 165-170°C). Después, 50 mg (0,16 mmol) de éste se disolvieron en caliente en acetona/2-butanona/metanol (20 ml/10 ml/10 ml), a TA se añadió HCl 3,3 M etanólico (142 µl, 0,5 mmol) y se agitó durante 60 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad, el residuo se recubrió de éter y se separó mecánicamente de la pared del matraz. El éter se separó por decantación y el residuo se secó en vacío. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de dimetil-[1-fenil-4-(2-p-tolilvinil)ciclohexil]amina con la mayor apolaridad con un rendimiento de 51 mg (sólido beige, p.f. 208-212°C).

Ejemplo 4

60

Clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de mayor apolaridad

Bajo argón, se suspendió cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio (1,22 g, 3 mmol) en THF abs (15 ml) y se enfrió a -5°C. Después se añadió gota a gota *tert*-butanolato de potasio (337 mg, 3 mmol) disuelto en THF (14 ml) y luego se agitó la mezcla durante 30 minutos a < 0°C. A continuación se añadió gota a gota 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído (467 mg, 2 mmol) disuelto en THF (8 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas bajo calentamiento lento a TA. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo se combinó con 15 ml de HCl 1 M, 5 ml de agua y 30 ml de éter. Después de 60 min de agitación, entre la fase acuosa y la fase orgánica se encontraba

ES 2 279 195 T3

un sólido blanco, que se aspiró y se lavó con éter (3 x 2 ml). De acuerdo con la analítica y DC, este sólido era el clorhidrato del diastereoisómero con la mayor apolaridad de cuatro diastereoisómeros de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina posibles (145 mg, p.f. 255-258°C).

5 Ejemplo 5

Clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor apolaridad

10 Las fases claras del filtrado obtenido en el Ejemplo 4 se separaron. La fase acuosa se lavó con dietil éter (5 x 20 ml), se ajustó a pH 10 con NaOH 1 M y se extrajo con EE (4 x 20 ml). Los extractos reunidos se secaron, filtraron y concentraron. El residuo (357 mg de aceite marrón oscuro) contenía los otros tres diastereoisómeros de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina. La separación de los diastereoisómeros se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice [35 g, eluyente: 350 ml EE/MeOH (5:1); 300 ml EE/MeOH (4:1); 300 ml EE/MeOH (1:1)]. Se
15 obtuvieron 66 mg del diastereoisómero con la segunda mayor apolaridad, que se disolvieron en 2-butanona (1,5 ml), se mezclaron a TA con HCl 3,3 M etanólico (185 µl, 0,61 mmol) y se agitaron durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en 2 gotas de MeOH y se mezcló con éter (4 ml). El sólido formado se aspiró y se lavó con éter (1 x 1 ml). De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con la segunda mayor apolaridad en forma de un sólido blanco (60,0 mg, p.f. 159-
20 167°C).

Ejemplo 6

25 *Clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor polaridad*

Tal como se ha descrito para el Ejemplo 5, también se obtuvieron 69 mg del diastereoisómero de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con la segunda mayor polaridad (aceite amarillo), que se disolvieron en 2-butanona (1,5 ml), se mezclaron a TA con HCl 3,3 M etanólico (194 µl, 0,6 mmol) y se agitaron durante 2 h. Después
30 de concentrar la mezcla hasta sequedad, el residuo se disolvió en 2 gotas de MeOH y se combinó con éter (8 ml). El sólido formado se aspiró y se lavó con éter (2 x 1 ml). De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con la segunda mayor polaridad en forma de un sólido blanco (70 mg, p.f. 177-188°C).

35 Ejemplo 7

Clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de la mayor polaridad

Tal como se ha descrito para el Ejemplo 5, también se obtuvieron 132 mg del diastereoisómero de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con la mayor polaridad, que se disolvieron en caliente en 2-butanona/etanol (2 ml/10 ml), se mezclaron a TA con HCl 3,3 M etanólico (371 µl, 1,2 mmol) y se agitaron durante 60 min. Después de
40 concentrar la mezcla hasta sequedad, el residuo se recubrió de éter (2 ml) y se separó mecánicamente de la pared del matraz. El sólido se aspiró y se lavó con éter (2 x 0,5 ml). De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con la mayor polaridad en forma de un sólido blanco (126 mg, p.f. bajo descomposición a partir de aproximadamente 140°C).

Ejemplo 8

50 *Clorhidratos de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con mayor polaridad*

Bajo argón, se suspendió bromuro de [2-(1H-indol-3-il)etil]trifenilfosfonio (1,94 g, 4 mmol) en THF abs (15 ml) y se enfrió a -5°C. Después se añadió gota a gota *tert*-butanolato de potasio (448,9 mg, 4 mmol) disuelto en THF (15 ml) y luego se agitó la mezcla durante 30 minutos a < 0°C. A continuación se añadió gota a gota, a lo largo de 40
55 min, 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído (463 mg, 2 mmol) disuelto en THF (7 ml). Después, la mezcla se agitó durante 2 horas bajo calentamiento lento a TA. Para la elaboración, el THF se separó por destilación y el residuo se combinó con HCl 1 M (20 ml), agua (5 ml) y éter (30 ml). Después de una hora de agitación, entre la fase acuosa y la fase orgánica se encontraba una capa marrón viscosa. La fase orgánica se separó y la fase acuosa y la fase viscosa se extrajeron por agitación fuerte con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases claras se separaron, los extractos de diclorometano reunidos se lavaron con una disolución de NaHCO₃ al 5 por ciento (15 ml) y se secaron, filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice [130 g, eluyente: 600 ml EE/MeOH (15:1); 700 ml EE/MeOH (10:1); 1.500 ml EE/MeOH (5:1); 700 ml MeOH]. De este modo se
60 aisló en forma pura un diastereoisómero polar de los 4 diastereoisómeros posibles (62 mg de aceite marrón). Después, 60 mg de éste (0,17 mmol) se disolvieron en 2-butanona (1,5 ml), se mezclaron con clorotrimetilsilano (0,33 ml, 2,6 mmol), se agitaron durante 30 minutos y se concentraron hasta sequedad. El residuo se recubrió de éter (2 ml), se separó mecánicamente de la pared del matraz, se aspiró y se secó en vacío. De este modo se obtuvo el clorhidrato de un diastereoisómero de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con mayor polaridad en forma de un sólido marrón claro (65 mg, p.f. 118-122°C).

ES 2 279 195 T3

Ejemplo 9

Clorhidratos de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de la mayor apolaridad

5 Tal como se ha descrito para el Ejemplo 8, se obtuvieron diastereoisómeros de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con mayor apolaridad que no estaban limpios. Para la purificación se suspendieron 750 mg de producto crudo apolar en 95 ml de agua y 1 ml de ácido fosfórico al 85 por ciento en masa. La suspensión se agitó con dietil éter (3 x 20 ml) y el dietil éter se separó por destilación en cada caso. Después se aspiró el sólido y se lavó con dietil éter (10 x 3 ml). El sólido se secó, se disolvió en DMF y se mezcló con NaOH 1 M (10 ml). La solución alcalina se extrajo con EE (5 x 10 ml). Las fases de EE reunidas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido, 309 mg de un diastereoisómero de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina con mayor apolaridad (aceite viscoso), se disolvió en 2-butanona (5 ml), se combinó con clorotrimetilsilano (0,33 ml, 2,6 mmol) y se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de añadir dietil éter (3 ml) y otros 30 minutos, se aspiró el clorhidrato de un diastereoisómero de {4-[3-(1H-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina de la mayor apolaridad precipitado, y se aisló con un rendimiento de 137 mg (sólido de color beige, p.f. 138-142°C).

Ejemplo 10

3-[3-terc-butoxicarbonilo-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo, diastereoisómero de mayor apolaridad

Y

Ejemplo 11

3-[3-terc-butoxicarbonilo-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo, diastereoisómero de mayor polaridad

Y

Ejemplo 12

3-[3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-hidroxiprop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1H-indol-3-carbaldehído (10 g, 68,8 mmol) en THF abs (150 ml) se añadieron, a TA y bajo agitación, bicarbonato de di-terc-butilo (18,0 g, 82,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a TA. Para la elaboración, el volumen de disolvente se redujo a la mitad y se añadió una disolución de cloruro de amonio saturada (100 ml) y éter (160 ml). La fase acuosa se extrajo por agitación con éter (3 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y con una disolución de cloruro de sodio saturada (1 x 50 ml), y se secaron, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 15,4 g de 3-formilindol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo (p.f. 124-126°C).

A una solución de tetrabromocarbono (10,9 g, 32,7 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió trifetilfosfano (17,2 g, 65,5 mmol) por porciones, en un plazo de 60 min, a 0°C y bajo agitación, y la mezcla se agitó durante 1 hora más a 0°C. A continuación se añadió gota a gota, a lo largo de 30 min, 3-formilindol-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 16,4 mmol) disuelto en DCM (30 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C. Después de calentar la solución a TA, se añadió hexano (300 ml) y se agitó durante 30 min a TA. Se aspiró y se lavó con hexano. Después se concentró el filtrado, con lo que se obtuvo un sólido amarillo. La purificación cromatográfica en gel de sílice se llevó a cabo con ciclohexano/EE (95:5). Se obtuvieron 6,26 g de 3-(2,2-dibromovinil)indol-1-carboxilato de terc-butilo (sólido blanco, p.f. 101-104°C).

En un recipiente se cargó una solución de 3-(2,2-dibromovinil)indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,97 g, 7,4 mmol) en THF (20 ml) a -78°C bajo argón. Después se mezcló a lo largo de 30 minutos con una solución 1,6M de n-butililitio en hexano (5,7 ml, 9,1 mmol), se agitó durante 1 hora a -78°C, se calentó a temperatura ambiente y a continuación se añadió a una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído (580 mg, 2,5 mmol) en THF (10 ml) enfriada a -78°C. La mezcla se agitó durante 8 horas a -78°C, se calentó a temperatura ambiente y se combinó con agua (20 ml). Para la elaboración, la fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NH₄Cl saturado, NaOH 0,2 M y agua (en cada caso aproximadamente 20 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de sustancias obtenida se sometió a una primera purificación cromatográfica con acetonitrilo/metanol/NH₄Cl 1 M (9:1:1) en gel de sílice. Después de una segunda separación por cromatografía en columna con metanol en gel de sílice se obtuvieron tres compuestos:

90 mg del diastereoisómero de 3-[3-terc-butoxicarbonilo-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo de mayor apolaridad (p.f. 111-117°C) y

ES 2 279 195 T3

90 mg del diastereoisómero de 3-[3-terc-butoxicarbonilo-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo de mayor polaridad (p.f. 75-79°C) y

106 mg de 3-[3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-hidroxi-prop-1-inil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (p.f.: a partir de 115°C).

Análisis de eficacia de los compuestos según la invención

Los datos obtenidos en los siguientes ensayos y modelos se resumen en la Tabla 1.

Medida de la unión a ORL1

Los derivados de 4-alquil/4-alquenal/4-alquilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ con 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 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ y 1 nM EDTA. 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 TA y medida subsiguiente en un escintilador Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición a c = 1 µM.

Medida de la unión a µ

La afinidad de receptor por el receptor µ-opiáceo humano se determinó en una carga homogénea en placas microtituladas. Para ello, series de diluciones del derivado de 4-alquil/4-alquenal/4-alquilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 µg proteína por 250 µl de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor µ-opiáceo humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 µl. Como tampón de incubación se utilizó 50 mmol/l Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron adicionalmente 25 µmol/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, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor µ-opiáceo humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 µmol/l, y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC₅₀, las cuales provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Por conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Prueba de analgesia en el test Writhing en ratones

El efecto analgésico se investigó en ratones mediante el test Writhing inducido por fenilquinona (modificado según I.C. Hendershot, J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240). Para ello se utilizaron ratones macho NMRI con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de administración intravenosa de las sustancias de ensayo, recibieron una administración vía intraperitoneal, 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, es decir: presión 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 sal común. Todas las sustancias se ensayaron en 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:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{\text{Reacciones Writhing en animales tratados}}{\text{Reacciones Writhing en animales de control}} \times 100$$

Para algunas sustancias, a partir de la disminución de las reacciones Writhing en función de la dosis, en comparación con grupos de control de fenilquinona estudiados paralelamente, se calcularon los valores ED₅₀ mediante análisis de regresión (programa de evaluación Martens EDV Service, Eckental) con un margen de confianza de la reacción Writhing de un 95%.

TABLA 1

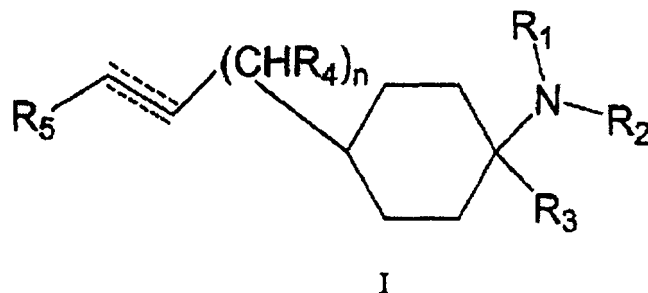
Ejemplo n°	ORL1	μ	Writhing
	Ki [nM] o % de inhibición [1 μ M]	Ki [nM] o % de inhibición [1 μ M]	(ratón, i.v.) ED ₅₀ [mg/kg] o % de inhibición (dosis [mg/kg])
1	210	200	
2	530	78	
3	200	42	100 (10)
4	42	6,9	
5	140	140	
6	340	86	
7	89	140	
8	55	79	
9	110	25	89 (10)
10		310	
11		55%	
12	730	86	

Solución parenteral de un derivado de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según la invención

38 g de uno de los derivados de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según la invención, en este caso del Ejemplo 1, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas por adición de glucosa anhidra para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina de fórmula general I



donde

la línea representada de la siguiente manera:



es un enlace simple, doble o triple,

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, 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 unidos a través de alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

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

siendo R^6 igual a 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 unidos a través de alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^3 representa 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, unidos a través de un grupo alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 significa H, OH o acetiloxi, benciloxycarboniloxi o terc-butoxicarboniloxi ("OBoc"), siendo $n = 0$ ó 1 ;

R^5 representa cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CH_2R^{12}$, $-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$;

siendo R^{12} igual a cicloalquilo(C_{3-8}), 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 forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

2. Derivados de 4-alkil/4-alkenil/4-alkinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según la reivindicación 1, **caracterizados** porque

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C_{1-8}), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

ES 2 279 195 T3

o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

siendo R⁶ igual a H; alquilo(C₁₋₈), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, 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 ambos iguales a H;

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

en particular

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

3. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R¹ y R² representan, independientemente entre sí, CH₃ o H, no significando R¹ y R² al mismo tiempo H.

4. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1-3, **caracterizados** porque

R³ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado o insaturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

preferentemente

R³ significa ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzo-tiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; 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, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado;

en particular

R³ significa fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado.

5. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R³ representa fenilo, tiofenilo, piridilo o bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, de forma especialmente preferente fenilo.

6. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R⁴ representa H, OH, benziloxicarbonilo, acetilo u OBoc.

7. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque

R⁵ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

R⁵ significa 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, ftalacínilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

ES 2 279 195 T3

en particular

R^5 significa 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.

8. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque

R^5 representa $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$;

preferentemente

R^5 significa $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$;

en particular

R^5 significa $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$; y

R^{12} representa cicloalquilo (C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

9. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según la reivindicación 8, **caracterizados** porque

preferentemente

R^{12} significa 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, ftalacínilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R^{12} significa 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.

10. Derivados de 4-alquil/4-alquenil/4-alquinilmetil/-1-aryl-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1-9 del siguiente grupo:

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero de mayor polaridad;

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero de la segunda mayor polaridad;

- clorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(2-*p*-tolilvinil)ciclohexil]amina, diastereoisómero con la mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de la mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor apolaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la segunda mayor polaridad;

- clorhidrato de {4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero con la mayor polaridad;

- clorhidratos de {4-[3-(1*H*-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de mayor polaridad;

- clorhidratos de {4-[3-(1*H*-indol-3-il)propenil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina, diastereoisómero de mayor apolaridad;

ES 2 279 195 T3

- 3-[3-*tert*-butoxicarboniloxi-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, diastereoisómero de mayor apolaridad;

5 - 3-[3-*tert*-butoxicarboniloxi-3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, diastereoisómero de mayor polaridad;

- 3-[3-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-hidroxi-3-prop-1-inil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo;

en caso dado también en forma de sus mezclas.

10

11. Medicamento que contiene como mínimo un derivado de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10 y en caso dado también aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

15

12. Utilización de un derivado de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

20

13. Utilización de un derivado de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos de aprendizaje y memoria (como 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, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ella, para el tratamiento de síndromes de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adicción a opioides.

30

14. Procedimiento para la preparación de derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se someten a reacción derivados de 4-aminociclohexanocarbaldehído con reactivos de Wittig de fórmula general $R^5CH_2PPh_3X$ en presencia de una base, y las olefinas obtenidas se hidrogenan, en caso dado catalíticamente, con H_2 , por ejemplo mediante Pd/C.

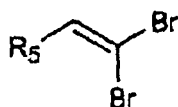
35

15. Procedimiento para la preparación de derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se someten a reacción 4-aminociclohexanonas con un compuesto organometálico, que se puede preparar a partir de $R^5CH_2CH_2Br$ o $R^5CH_2CH_2Cl$ bajo adición de un metal o un compuesto organometálico adecuado, por ejemplo magnesio o *n*-BuLi, y deshidratando a continuación por adición de ácido e hidrogenando catalíticamente con H_2 , por ejemplo mediante Pd/C.

40

16. Procedimiento para la preparación de derivados de 4-alquil/4-alqueni/4-alquinilmetil/-1-aril-ciclohexilamina según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se someten a reacción 4-aminociclohexilcarbaldehídos con

45



50

en presencia de *n*-BuLi para obtener derivados de 4-alquinilmetilciclohexilamina según la invención donde R⁴ significa OH, y en caso dado la función OH se provee de un grupo protector, por ejemplo Boc, y en caso dado a continuación se hidrogena el enlace triple, por ejemplo con H_2/Pd o H_2 /catalizador de Lindlar.

55

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 ó 16, **caracterizado** porque los derivados de 4-aminociclohexanocarbaldehído se obtienen mediante la reacción de 4-aminociclohexanona con cloruro de metoxitriphenilfosfonio y una base, por ejemplo hidruro de sodio, y a continuación con un ácido acuoso, por ejemplo HCl.

60

65