



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 947**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**C07C 215/46** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765006 .6**  
96 Fecha de presentación : **16.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1530462**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2005**

54 Título: **Compuestos de 1-fenil-2-dimetilaminometilciclohexano para la terapia de síntomas depresivos, dolor e incontinencia.**

30 Prioridad: **19.07.2002 DE 102 33 048**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2011**

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

72 Inventor/es: **Friderichs, Elmar;**  
**Strassburger, Wolfgang;**  
**Jahnel, Ulrich;**  
**Zimmer, Oswald;**  
**Saunders, Derek;**  
**Englberger, Werner;**  
**Hennies, Hagen-Heinrich;**  
**Buschmann, Helmut y**  
**Holenz, Jörg**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 357 947 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

Compuestos de 1-fenil-2-dimetilaminometilciclohexano para la terapia de síntomas depresivos, dolor e incontinencia

La invención se refiere a metabolitos de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina como bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables, a medicamentos correspondientes y a la utilización de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina y sus metabolitos para la producción de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

La depresión es un trastorno de la afectividad que tiene en primer plano un síndrome depresivo, relacionándose el concepto "depresivo" con desazón o indicando tristeza. Los antidepresivos utilizados para la terapia también son importantes adyuvantes en la terapia contra el dolor (R. van Schayck y col., 1998, MMP, 10, 304-313; Jung y col. 1997, J. Gen. Intern. Med. 12, 384-389; Onghena y Van Houdenhove 1992, Pain, 49, 205-219; Feuerstein 1997, Diagnostik und Therapie, 3, 213-225; Rowbotham 1997, The Pain Medicine Journal Club Journal, 3, 119-122), en particular en caso de estados de dolor crónico, ya que la carga permanente de dolor puede conducir a un estado de ánimo depresivo del paciente. Esto es especialmente frecuente en el caso de los pacientes con dolores asociados al cáncer (Berard 1996, Int. Med. J. 3, 257-259). Dado que hasta la fecha no existe ningún analgésico con un componente activo antidepresivo clínicamente relevante, los antidepresivos se han de añadir como medicación adicional a la administración de analgésicos. Teniendo en cuenta que los pacientes con dolores crónicos frecuentemente requieren numerosos medicamentos diferentes, la administración adicional del antidepresivo constituye otra carga más para el organismo. Por este motivo y para aumentar la aceptación resultaría especialmente ventajoso que una sustancia analgésica incluyera un componente activo antidepresivo.

La base del efecto antidepresivo consiste en la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y serotonina. Ya hace tiempo que se conocen opioides con una inhibición moderada de la reabsorción, por ejemplo tramadol, y éstos se utilizan como analgésicos potentes con poco potencial de adicción y dependencia (Raffa y col. 1992, Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 260, 275-285; Raffa y Friderichs 1996, Pain Review, 3, 249-271). Sin embargo, el componente inhibidor de la reabsorción no es suficientemente fuerte para provocar un efecto antidepresivo clínicamente relevante.

Además del propio efecto antidepresivo, la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y serotonina también produce un efecto analgésico independiente al activarse las vías descendentes de inhibición del dolor a nivel de la médula espinal. En combinación con opiáceos, que también inhiben la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal, esto conduce a una potenciación recíproca de los mecanismos de inhibición del dolor y, en consecuencia, a una analgesia especialmente eficaz.

Por consiguiente, en esta indicación, en particular en el caso del tratamiento de la depresión, precisamente también en combinación con una terapia del dolor, resultaría especialmente favorable una sustancia opioide con un componente inhibidor de la reabsorción de NA y/o 5HT relativamente fuerte, que muestre una eficacia antidepresiva (por ejemplo demostrada en un modelo de comportamiento experimental animal adecuado).

En consecuencia, el objeto de la presente invención consistía en descubrir sustancias, principalmente sustancias opioides, que fueran adecuadas para el tratamiento de la depresión, en particular sustancias de este tipo que combinaran este efecto con un efecto analgésico.

Sorprendentemente se comprobó que la [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina y también sus metabolitos, en particular 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, disponen de un componente activo antidepresivo terapéuticamente relevante.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en la utilización de

- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina,
- [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,

- ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- 5 • 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- 10 • (1R,2R)-C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- N-óxido de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; o
- N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 15 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular en forma de hidratos;
- 20 para producir un medicamento para el tratamiento de la depresión.

En este contexto, de forma especialmente preferente los compuestos utilizados están presentes en forma de estereoisómeros R,R, preferentemente 1R,2R.

- 25 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 a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

- 30 La sal preferente de los compuestos utilizados es clorhidrato.

Por "fisiológicamente tolerable" se ha de entender que la sustancia, en particular la sal como tal, es tolerable al ser administrada a humanos o mamíferos, es decir, que por ejemplo no tiene un efecto no fisiológico (por ejemplo tóxico).

- 35 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos 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 tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,6-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  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o
- 45 ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

- En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico,
- 50 sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico,

glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1λ<sup>6</sup>-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 alipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

5 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases" se entienden sales de al menos 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, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

10 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente tolerable" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente tolerable, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

15 De acuerdo con las presentes investigaciones, las sustancias utilizadas, y en particular (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, son potentes analgésicos y antidepresivos, es decir, disponen de un componente activo antidepresivo adicional y clínicamente relevante. En particular el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se puede utilizar en caso de dolores agudos y crónicos de intensidad moderada a fuerte y posibilita el tratamiento de los síntomas depresivos concomitantes en caso de estados de dolor crónico. Por consiguiente, mejora claramente el tratamiento del dolor crónico, ya que hasta ahora era necesario añadir antidepresivos como medicamentos adicionales a aquellos de la terapia del dolor. El (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y las otras sustancias utilizadas según la invención también se pueden utilizar como verdaderos antidepresivos independientemente de su efecto analgésico.

25 Otro objeto de la invención consiste en metabolitos, en particular de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina o 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol seleccionados entre

- [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- 30 • N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- 35 • (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- 40 • C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- (1R,2R)-C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- N-óxido de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; o
- 45 • N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;

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

Son especialmente preferentes los metabolitos según la invención presentes en forma de estereoisómeros R,R, preferentemente 1R,2R.

10 Los metabolitos según la invención son fisiológicamente inocuos. Por ello, otro objeto de la invención consiste en un medicamento que contiene como principio activo al menos uno de los metabolitos según la invención y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares. En particular, un objeto de la invención consiste correspondientemente en un medicamento que contiene como principio activo al menos un compuesto seleccionado entre

- [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
- 15 • 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
- ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 20 • ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
- 25 • 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- (1R,2R)-C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
- [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- 30 • (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
- N-óxido de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; o
- N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;

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

y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares.

40 De forma especialmente preferente, los compuestos contenidos están presentes en forma de estereoisómeros R,R, preferentemente 1R,2R.

45 Aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados en el sentido de esta invención son todas las sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para obtener formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Otra posibilidad consiste en

supositorios para la utilización rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas adecuadas de administración percutánea. Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las formas de administración oral se mencionan: disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, saborizantes, azúcares, en particular materiales soporte, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral se pueden emplear sustancias soporte, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc. La cantidad de principio activo que se ha de administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. Los preparados a utilizar por vía oral, rectal o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada. En el caso de la indicación según la invención son especialmente preferentes las formulaciones de liberación retardada correspondientes, en particular en forma de un preparado "once-daily", que sólo ha de ser tomado una vez al día.

También son preferentes los medicamentos que contienen al menos entre un 0,05 y un 90,0% de principio activo, en particular en dosis eficaces bajas, para evitar efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de al menos un compuesto utilizado según la invención. Pero también es preferente y habitual la administración de 0,01 - 5 mg/kg, preferentemente de 0,03 a 2 mg/kg, en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietileno y polioxipropileno ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La producción de los medicamentos y composiciones farmacéuticas según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editores A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente tomo 8, capítulos 76 a 93.

Por ejemplo, para una formulación sólida, como una pastilla, el principio activo del medicamento, es decir un compuesto de estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, se puede granular con un material portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento según la invención o de las composiciones según la invención también se pueden componer con un revestimiento o de otro modo para preparar una forma de dosificación de liberación retardada. Productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

Aunque los medicamentos según la invención sólo presentan efectos secundarios reducidos, también puede resultar ventajoso emplear, junto con los compuestos utilizados, antagonistas de morfina, principalmente naloxona, naltrexona y/o levalorfan, si ello fuera estrictamente necesario, por ejemplo para evitar determinadas formas de dependencia.

Dado que, como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos según la invención tienen efecto analgésico, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un compuesto según la invención, o de un metabolito según la invención, para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, o del dolor asociado al cáncer.

Dado que los compuestos según la invención también muestran eficacia en el caso de la incontinencia urinaria, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un compuesto según la invención, o de un metabolito según la invención, para la producción de un medicamento para el tratamiento del aumento de la necesidad de orinar o incontinencia urinaria.

La invención también da a conocer un procedimiento para el tratamiento de la depresión en el que se emplean los compuestos utilizados según la invención.

La invención también da a conocer un procedimiento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, o dolor asociado al cáncer, en el que se utilizan los compuestos o los metabolitos según la invención.

La invención también da a conocer un procedimiento para el tratamiento del aumento de la necesidad de orinar o la incontinencia urinaria, en el que se utilizan los compuestos o los metabolitos según la invención.

La [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina y la (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina y su preparación se dan a conocer en el documento DE 195 25 137 A1, Ejemplo 8, o en el documento US 5.733.936, Ejemplo 8, siendo la estereoquímica absoluta correcta del compuesto (6) preparado de acuerdo con el Ejemplo 8 (1R,2R) y no (1R,2S). El 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol o el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y su preparación también se dan a conocer en el documento DE 195 25 137 A1, Ejemplo 10, o en el documento US 5,733,936, Ejemplo 10, siendo la estereoquímica absoluta correcta del compuesto (7) preparado de acuerdo con el Ejemplo 10 (1R,2R) y no (1R,2S).

Los compuestos y la preparación de los mismos que no se dan a conocer en el documento DE 195 25 137 A1 o US 5,733,936 se prepararon de acuerdo con los ejemplos.

Los siguientes ejemplos aclaran la invención sin limitar por ello el objeto de la invención a los mismos.

### Ejemplos

En general, la purificación y la separación de enantiómeros en todos los procedimientos mencionados como ejemplo se llevan a cabo en diferentes etapas por cromatografía en columna y en la mayoría de los casos por HPLC.

#### **Ejemplo 1: Preparación de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-metilamina, clorhidrato**

La [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina o la (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina, en particular su sal clorhidrato, se prepararon de la siguiente manera:

5,67 g (22,9 mmol) de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina en forma de base libre se calentaron durante 3 horas en 389,64 ml de tolueno con 3,16 ml (25,2 mmol) de cloroformiato de fenilo. Después de enfriar y lavar, el residuo orgánico se concentró y se agitó durante un total de 8,5 horas con 192,53 ml de etilenglicol y en total 45,84 ml de NaOH 5 N bajo enfriamiento ocasional, a 110°C. Se obtuvo (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]metilamina. Ésta se procesó y se precipitó con TMCS en forma de clorhidrato.

#### **Ejemplo 2: Preparación de (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato**

3,55 g (15,2 mmol) de la sal clorhidrato de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]metilamina según el Ejemplo 1 se agitaron durante 7,5 horas bajo reflujo en 4,59 ml (47-48%) de HBr acuoso y se enfriaron a lo largo de una noche. Se obtuvo (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol. Éste se procesó y se precipitó con TMCS en forma de clorhidrato.

#### **Ejemplo 3: Preparación de (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico**

El [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico o el (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico se prepararon de la siguiente manera:

Se trató clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol con dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se obtuvo (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico.

#### **Ejemplo 4: Preparación de ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico**

El ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico o el ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico se prepararon de la siguiente manera:

Se trató clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol con metil éster de ácido 3,4,5-tri-O-acetil-1-a-bromo-D-glucurónico con 1. LiOH y 2. HOAc. Se obtuvo ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico. La purificación se llevó a cabo a través de una columna Lobar-Lichoprep RP128 sistema MeOH:H<sub>2</sub>O y separación subsiguiente por HPLC.

#### **Ejemplo 5: Preparación de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido**

Se preparó [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido, o (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido, de la siguiente manera:

Se disolvió y se trató a temperatura ambiente con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil) ciclohexilmetil] dimetilamina, clorhidrato. Se obtuvo (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido.

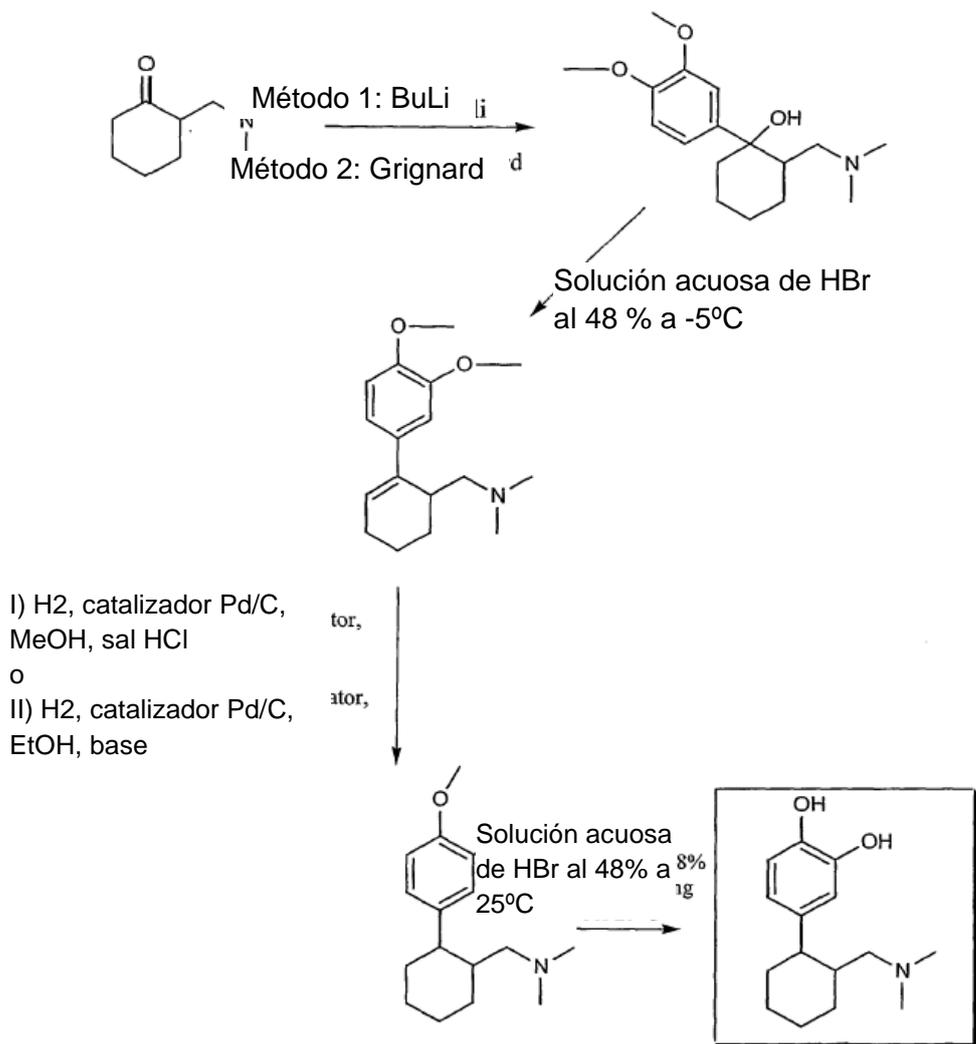
**Ejemplo 6: Preparación de N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol**

5 El N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol o el N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se prepararon de la siguiente manera:

Se disolvió y se trató a temperatura ambiente con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato. Se obtuvo N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol.

**Ejemplo 7: Preparación de 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol o 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil) benceno-1,2-diol**

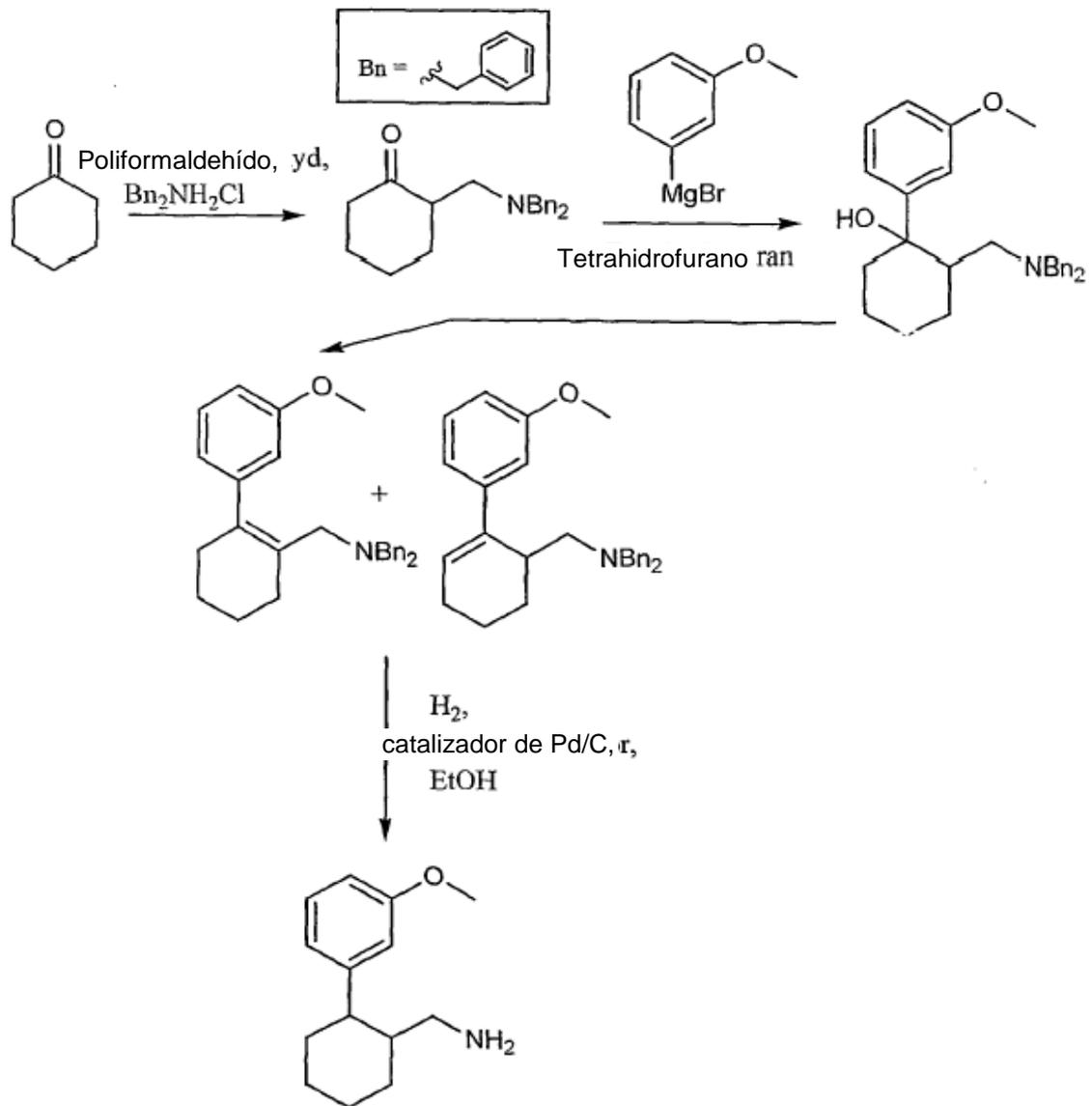
10 La preparación de 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol o de 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



15 Por lo demás, el método 1 BuLi designa la síntesis a través de reactivos de BuLi, bien conocida por los especialistas, y el método 2 Grignard designa la síntesis a través de reactivos de Mg, también muy conocida por los especialistas.

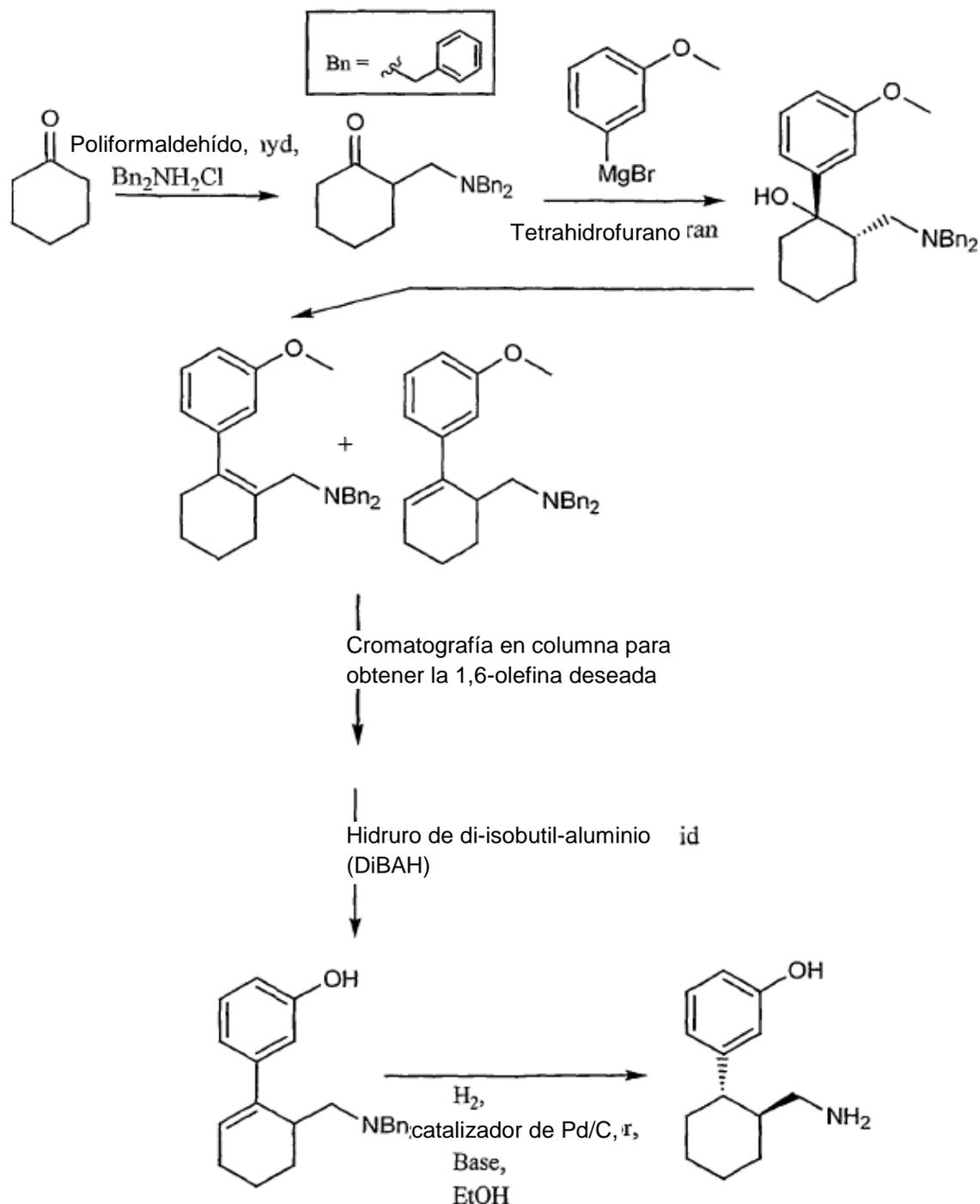
**Ejemplo 8: Preparación de C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina**

La preparación de C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



**Ejemplo 9: Preparación de (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol**

La preparación de 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol o de (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



#### Ejemplo 10: Aislamiento *in vitro* de los metabolitos

5 En un tampón TRIS/HCl pH 7,4 se disolvió [2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]dimetilamina, clorhidrato, y en otro ejemplo (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato. Después se añadió MgCl y en caso dado los otros cofactores necesarios para CytochromP450 (CytP450) conocidos en la literatura, y la mezcla se incubó a 37°C con CytP450 3A4 (N-desmetilación) y/o CytP450 2D6 (O-desmetilación). A continuación, la carga se separó mediante HPLC, se identificaron los metabolitos en las fracciones mediante RMN y después se aislaron los metabolitos de las fracciones.

#### Ejemplo 11: Aislamiento *in vivo* de los metabolitos

10 A un mamífero se le inyectó [2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina, clorhidrato, y en otro ejemplo (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato. A continuación se extrajo sangre del mamífero. Después

de retirar los componentes corpusculares, la sangre se separó mediante HPLC, se identificaron los metabolitos en las fracciones mediante RMN y después se aislaron los metabolitos de las fracciones.

**Ejemplo 12: Afinidad por el receptor opioide- $\mu$  y componentes inhibidores de la reabsorción de NA y 5HT**

Además de la unión al receptor opioide- $\mu$  decisiva para una sustancia opioide, también se analizaron los componentes inhibidores de la reabsorción de NA y 5HT en el caso de dos antidepresivos utilizados clínicamente: fluoxetina y desipramina. Los resultados de estas pruebas estándar, cuya realización es suficientemente conocida en la literatura especializada, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Inhibición de la reabsorción y unión al receptor opioide

	(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato	(1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato	Fluoxetina	Desipramina
	Valores $K_i$ ( $\mu$ M)			
Receptor opioide $\mu$	0,038 (rata)	0,91 (humano)	despr.	despr.
Inhibición reabs. NA	0,16	0,56	0,53	0,0011
Inhibición reabs. 5HT	0,05	9,41	0,026	1,44

La inhibición de la reabsorción de 5HT, precisamente del (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, está en el mismo orden de magnitud que la unión al receptor opioide- $\mu$  de la sustancia. Por consiguiente, dicha sustancia presenta una relación exactamente equilibrada entre el componente opioide- $\mu$  y la inhibición de la reabsorción y, en consecuencia, también tiene potencial para una inhibición del dolor particularmente eficaz. La inhibición de la reabsorción es del mismo orden de magnitud que la de los antidepresivos utilizados clínicamente y, en consecuencia, conduce a un componente activo antidepresivo, presentando la sustancia un efecto inhibitor relativamente fuerte de la reabsorción de la noradrenalina y en especial de la serotonina.

**Ejemplo 13: “Tail Suspension-Test”**

El “Tail Suspension Test” (prueba de suspensión por la cola) detecta la actividad antidepresiva y ansiolítica siguiendo el método de Porsolt y col. (Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M., Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 229, 327-336, 1977) y Stéru y col. (Stéru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The Tail Suspension Test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985). Los roedores que se suspenden por la cola se quedan rápidamente inmóviles. Los antidepresivos reducen la duración de la inmovilidad, mientras que los tranquilizantes la prolongan. Se observó el comportamiento de los animales durante 6 minutos, preferentemente con un aparato computerizado (Itemac-TST), desarrollado por Stéru y col. (1985) (véase más arriba). Se hicieron ensayos en paralelo con varios ratones y se determinó la duración de la inmovilidad. Este parámetro es análogo al utilizado en la prueba de “behavioral despair” (comportamiento desesperado) (Stéru L., Chermat R., Thierry B., Mico J. A., Lenègre A., Stéru M., Simon P., Porsolt R.D., The automated Tail Suspension Test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry, 11, 659-671, 1987). Se hicieron ensayos con 10-20 ratones por grupo. Treinta minutos antes del ensayo se administró morfina, clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y desipramina vía i.p. y naloxona vía i.v.

Este modelo de comportamiento puede mostrar el efecto antidepresivo del componente inhibitor de la reabsorción con presencia simultánea de un efecto opioide. Al igual que ocurre en otros modelos de comportamiento, en este modelo de comportamiento los antidepresivos acortan la fase de inmovilidad, mientras que opioides tales como la morfina prolongan dicha fase de inmovilidad. En caso de presencia de los dos componentes activos, los dos efectos se superponen, con lo que sólo se produce un ligero cambio de la motilidad. Esto se neutralizó bloqueando el componente opiáceo mediante tratamiento previo con naloxona. Después del tratamiento previo con naloxona se manifestó claramente el efecto estimulador del (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, que antes de dicho tratamiento previo era insignificante. Por consiguiente la sustancia es muy adecuada, en particular en combinación con una terapia del dolor. La Tabla 2 muestra los resultados de estos ensayos junto con las sustancias de referencia.

Tabla 2: Efecto del (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, imipramina y morfina en el "Tail Suspension Test" en ratones (10 - 20 animales/grupo)

Sustancia	Dosis (mg/kg i.p.)	Duración de la inmovilidad % de variación con respecto al control, disolvente
(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)fenol, clorhidrato	4,64	+6%
	10,0	+12%
	21,5	+9%
	31,6	-13%
(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)fenol, clorhidrato, + 1,0 mg/kg i.v. de naloxona	21,5	-90%
	31,6	-85%
Naloxona 1,0 mg/kg i.v.	-	-15%
Morfina	4,64	+90%
	10,0	+145%
	21,5	+169%
Imipramina	31,6	-61%

5 La Tabla 2 muestra que el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato, sólo provoca una fuerte reducción de la duración de la inmovilidad después del tratamiento previo con naloxona, como también se comprobó en el caso de la imipramina. Los opioides prolongan la duración de la inmovilidad, como se puede ver en el caso de la morfina. Esto explica por qué el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol sin tratamiento previo con naloxona sólo provoca, como efecto neto de la inhibición de la reabsorción y el efecto opioide, un ligero cambio en la duración de la inmovilidad en comparación con el control de disolvente.

10 De acuerdo con estos resultados, el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol es sorprendentemente el primer analgésico opioide que tiene un componente activo antidepressivo relevante y evidentemente también útil clínicamente.

#### Ejemplo 14: Forma de administración parenteral

15 1 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se disuelve a temperatura ambiente en 1 l de agua para inyección y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas mediante la adición de NaCl.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de
- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina,
- 5
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina,
  - [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
  - (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
  - 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- 10
- N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
  - ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
  - 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
- 15
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
  - 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
  - (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
  - 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
  - (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
- 20
- C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
  - (1R,2R)-C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
  - [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
  - (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
  - N-óxido de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; o
- 25
- N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 30
- en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular en forma de hidratos;
- para producir un medicamento para el tratamiento de la depresión.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque los compuestos utilizados están presentes en forma de estereoisómeros R,R, preferentemente 1R,2R.
3. Metabolitos de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol seleccionados entre:
- 35
- [3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
  - (1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] monoéster de ácido sulfúrico,
  - 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,

- N-óxido de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
  - ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
  - ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
  - 5 • 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
  - (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol,
  - 3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
  - (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)fenol,
  - 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
  - 10 • (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)benceno-1,2-diol,
  - C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
  - (1R,2R)-C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina,
  - [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
  - (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]metilamina,
  - 15 • N-óxido de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; o
  - N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 20 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular en forma de hidratos.
4. Metabolitos según la reivindicación 3, caracterizados porque los compuestos están presentes en forma de estereoisómeros R,R, preferentemente 1R,2R.
  - 25 5. Medicamento que contiene como principio activo al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 3 o 4 y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares.
  6. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 3 o 4 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, o dolor asociado al cáncer.
  - 30 7. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 3 o 4 para producir un medicamento para el tratamiento del aumento de la necesidad de orinar o incontinencia urinaria.