



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 752**

51 Int. Cl.:

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04819227 .2**

96 Fecha de presentación : **26.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1686984**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Utilización de compuestos de α -(2-fenilciclohexil)metilamina para el tratamiento de trastornos de ansiedad.**

30 Prioridad: **28.11.2003 DE 103 56 362**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2011

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

72 Inventor/es: **Bloms-Funke, Petra;**
Englberger, Werner y
Hennies, Hagen-Heinrich

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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

Utilización de compuestos de c-(2-fenilciclohexil)metilamina para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

La invención se refiere a la utilización de [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina y sus metabolitos para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos de ansiedad y a procedimientos para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Los trastornos de ansiedad son enfermedades cuya sintomatología principal consiste en manifestaciones de ansiedad irreales o excesivamente exageradas. En el caso de las fobias, entre cuyos subtipos se encuentran las, denominadas fobias simples, trastornos sociales de ansiedad, agorafobias, los ataques de ansiedad están relacionados con determinados objetos o situaciones. No obstante, también se pueden producir ataques de ansiedad pronunciados sin que éstos sean provocados por situaciones o circunstancias específicas. Por ejemplo, los trastornos de pánico se caracterizan por ataques de ansiedad pronunciados y recurrentes que no son previsibles y, por ello, provocan una expectativa de angustia. Los trastornos de ansiedad generalizados consisten en angustias flotantes continuas con múltiples síntomas, en particular síntomas vegetativos. Los pacientes que sufren trastornos de estrés postraumático (en inglés: *posttraumatic stress disorders*, PTSD) han estado sometidos a un suceso o acontecimiento breve o prolongado de amenaza extraordinaria o de proporciones catastróficas. Este suceso provocaría una profunda desesperación prácticamente a cualquier persona. Los afectados reviven una y otra vez el estrés en imágenes, acompañadas de síntomas psicovegetativos, como fuerte transpiración y taquicardia, entre otros. Los trastornos obsesivos compulsivos (en inglés: *obsessive compulsive disorders*, OCD) se caracterizan por pensamientos, impulsos o acciones desagradables reiterativas que persisten durante varias semanas, que se sufren como pertenecientes a la propia persona y a los que se opone, al menos en parte, cierta resistencia, ya que el afectado los percibe como absurdos. Se dan con mucha frecuencia trastornos de ansiedad mixtos o trastornos de ansiedad asociados a depresiones.

Las depresiones son trastornos afectivos con un síndrome depresivo en primer plano, estando relacionado el término "depresivo" con desazón o tristeza. Entre las enfermedades depresivas se encuentran las depresiones unipolares graves con o sin delirio, depresiones de grado medio, depresiones ligeras, distimia, melancolía, depresiones bipolares (trastornos bipolares I, manía y depresión grave; trastornos bipolares II, hipomanía y depresiones graves; trastornos de personalidad ciclotímicos, hipomanía y depresiones leves).

Para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y la depresión se utilizan ampliamente medicamentos cuyo efecto ansiolítico y antidepresivo se basa en una inhibición de la reabsorción de las monoaminas noradrenalina y/o serotonina (Pacher, P., Kohegyi, E., Kecskemeti, V., Furst, S., Current Medicinal Chemistry 2001, 8, 89-100; Goddard, A. W., Coplan, J. D., Gorman, J. M., Chamey, D. S., en: Neurobiology of mental illness, Charney, D. S., Nestler, E. J., Bunney, B. S. (Edit.), Oxford University Press, Nueva York, 1999, pp. 548-563). Una gran desventaja consiste en que los inhibidores de la reabsorción de monoaminas no despliegan su efecto ansiolítico y antidepresivo incluso después de varias semanas de tratamiento y sólo alcanzan su eficacia máxima después de aproximadamente 3-4 semanas. Al comienzo del tratamiento en pacientes de ansiedad y también depresión, con frecuencia las medicaciones estándar refuerzan o inducen estados de ansiedad, desasosiego, aumento de la irritabilidad y pensamientos suicidas. Estos estados de excitación psicomotora y pensamientos suicidas se producen con especial frecuencia durante los primeros días después del comienzo de la terapia tanto con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (denominados SSRI), como de inhibidores de la reabsorción de serotonina mixtos (denominados SNRI), y están asociados a un elevado riesgo de suicidio (Jick, H., Kaye, J. A., Jick, S. S.: Antidepressants and the risk of suicidal behaviour, JAMA (2004) 292, 338-343). Esto implica la necesidad de una vigilancia estricta de los pacientes tratados con antidepresivos estándar y, en caso dado, de una reducción de la dosis. Por consiguiente, existe una gran necesidad de una terapia para los trastornos de ansiedad y la depresión que se caracterice por desplegar un efecto rápido y que no provoque al comienzo de la terapia ningún efecto secundario ansiogénico y, en consecuencia, ningún aumento del riesgo de suicidio, o que inhiba los efectos secundarios inducidos por los antidepresivos.

Dado que aproximadamente el 20-30% de los pacientes que sufren trastornos de ansiedad y depresión no muestra ninguna mejoría después del tratamiento con los antidepresivos y ansiolíticos autorizados, los nuevos planteamientos terapéuticos para el tratamiento de pacientes hasta ahora resistentes a la farmacoterapia son muy útiles.

Los inhibidores de la reabsorción de monoaminas utilizados para la terapia de trastornos de la ansiedad y la depresión se utilizan también para el tratamiento de pacientes con dolor crónico. Además de los propios efectos antidepresivos y ansiolíticos, los inhibidores de la reabsorción de noradrenalina y serotonina también producen un efecto analgésico independiente, al activarse vías descendentes de inhibición del dolor a nivel de la médula espinal. Los inhibidores de la reabsorción de monoaminas se utilizan clínicamente para la monoterapia en caso de dolor neuropático, pero también como adyuvantes de opiáceos para el tratamiento del dolor crónico (entre otros, dolor inflamatorio, dolor tumoral, fibromialgia) (Sindrup, en: Yaksh, T.L., y col., Anesthesia. Biological foundations. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, 987-997). Dado que en muchos pacientes los dolores crónicos están asociados a trastornos de la ansiedad o depresión, una sustancia con propiedades agonistas de opiáceos μ

combinada con una inhibición clínicamente relevante de la reabsorción de la serotonina y/o noradrenalina resultaría especialmente favorable.

Por consiguiente, el objetivo de la invención consistía en hallar sustancias, en particular sustancias opioides, que fueran adecuadas para el tratamiento de trastornos de ansiedad o formas mixtas de ansiedad y depresión, con o sin dolor crónico. En particular se debían hallar compuestos que desplegaran su efecto con prontitud en comparación con los inhibidores de la reabsorción de monoaminas tan utilizados en casos de trastornos de ansiedad y depresión.

Sorprendentemente se ha comprobado que la [2-[3-(metoxifenil)-ciclohexilmetil]dimetilamina y sus metabolitos reivindicados, en particular 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, disponen de un componente activo ansiolítico y antidepresivo terapéuticamente relevante, que se caracteriza por desplegar su efecto con prontitud y por la ausencia de efectos ansiogénicos. Los estudios mecanísticos muestran la proporción del componente agonista de opiáceos μ en el efecto ansiolítico y antidepresivo y, especialmente, en la prontitud de la aparición de su efecto. Estas sustancias tienen marcados efectos ansiolíticos, antidepresivos y analgésicos y, por consiguiente, son adecuadas para el tratamiento de la depresión, trastornos de la ansiedad y dolor. En base a la potenciación inducida por el componente activo agonista de opiáceos μ de los efectos ansiolíticos y antidepresivos producidos por la inhibición de la reabsorción de la serotonina y la noradrenalina, la utilización según la invención de los compuestos arriba mencionados constituye una posibilidad de tratamiento especialmente eficaz, precisamente también de pacientes de ansiedad y depresión resistentes a la farmacoterapia.

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,
- mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] éster de ácido sulfúrico,
- mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] éster de ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol,
- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, N-óxido,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, N-óxido,
- ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico,
- ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-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,
- 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,
- [2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido, o
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, N-óxido,

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 estados de ansiedad.

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

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.

La sal preferente de los compuestos utilizados es el 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, por ejemplo, no tiene un efecto no fisiológico (por ejemplo tóxico).

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 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-dihidro-1 λ ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente 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, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (sacárico), ácido monometilsebacico, 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 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_4^+ , pero principalmente 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 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_4^+ , pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para el tratamiento de trastornos de ansiedad en un mamífero y/o humano, al que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto a utilizar según la invención.

En este contexto resulta ventajoso administrar dicho compuesto la primera vez que aparecen los trastornos de ansiedad, ya su efecto aparece con prontitud.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para el tratamiento de trastornos de ansiedad en el que se administra un compuesto a utilizar según la invención como adyuvante de un antidepresivo estándar para inhibir los estados de excitación psicomotores y el elevado riesgo de suicidio provocados por los antidepresivos al comienzo de la terapia. En el sentido de esta invención, por el concepto "antidepresivos estándar" se entienden todos los antidepresivos autorizados.

De acuerdo con las presentes investigaciones, las sustancias utilizadas, y en particular (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, son potentes ansiolíticos, antidepresivos y analgésicos. Por consiguiente, disponen de un componente activo ansiolítico adicional y clínicamente relevante.

Además, los compuestos a utilizar según la invención también se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos obsesivos compulsivos, migrañas, fibromialgia, trastornos alimentarios, bulimia, hiperactividad, drogodependencia, drogadicción, síndromes de abstinencia, tricotilomanía, síndrome de Tourette, enfermedades de la piel, en particular neuralgia posherpética y prurito, psicosis, trastornos de la memoria, trastornos cognitivos y/o la enfermedad de Alzheimer.

Los aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados para los compuestos a utilizar según la invención en el procedimiento para la producción del medicamento son todas aquellas 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 vehículo, 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 vehículo, 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 a utilizar 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.

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 a utilizar según la invención. Pero también es preferente y habitual la administración de 0,01 - 5 mg/kg, preferiblemente 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 sodio-laurilo, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietilen y polioxipropilen ésteres de ácidos grasos, sorbitan 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, hidróxido potásico, 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 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 tal 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 con 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 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.

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 del compuesto (-6) preparado de acuerdo con el ejemplo 8 correctamente (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 del compuesto (-7) preparado de acuerdo con el ejemplo 10 correctamente (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 han preparado de acuerdo con los ejemplos.

Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención, sin limitar por ello su objeto a los mismos.

Ejemplos

En general, la purificación y la separación de enantiómeros en todos los procedimientos ilustrativos mencionados se llevan a cabo en diferentes etapas por cromatografía en columna y en la mayoría de los casos por HPLC, en caso dado en fases estacionarias quirales.

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

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

Una solución de 5,67 g (22,9 mmol) de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]dimetilamina en 390 ml de tolueno seco se mezcló gota a gota con 3,16 ml (25,2 mmol) de cloroformiato de fenilo bajo calor de ebullición. Después de tres horas de calentamiento a reflujo, la mezcla se enfrió a 20°C y se lavó sucesivamente con 100 ml en cada caso de lejía de sosa (2,5N), agua destilada, ácido clorhídrico (1N) y una disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. El residuo se recogió en 192,5 ml de etilenglicol y 46 ml de lejía de sosa (5N) y se agitó durante un total de 8 horas a 110°C, añadiendo posteriormente dos veces 10 ml de lejía de sosa (5N) en cada caso. Después de enfriar la carga, ésta se diluyó con 100 ml de agua destilada y se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Los extractos se lavaron con agua destilada y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por evaporación en vacío y se secaron. El residuo (5,03 g) se disolvió en 32,3 ml de 2-butanona, la solución se mezcló con 2,7 ml de trimetilclorosilano y se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron 100 ml de dietil éter anhidro, se agitó durante otras 2 horas a 20°C y se aspiró el sólido. Éste se lavó a fondo con dietil éter y se secó en vacío. Se obtuvieron 3,56 g (57,6% del valor teórico) del compuesto indicado en el título en forma de cristales incoloros, que se fundían a 165-167°C.

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

3,55 g (15,2 mmol) del producto del Ejemplo 1 se agitaron en 4,59 ml de ácido bromhídrico (47 - 48% HBr) durante 7,5 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla, ésta se descompuso con hielo/agua y luego se alcalinizó con lejía de sosa (6N). Se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo en cada caso. Los extractos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El residuo (2,91 g) se disolvió en 16,4 ml de 2-butanona y se transformó en el clorhidrato con 1,63 ml de trimetilclorosilano tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 2,98 g (76,5% del valor teórico) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido ligeramente amarillo, que se fundía a 173 - 175°C.

Ejemplo 3: Preparación de mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] éster de ácido sulfúrico

Se preparó mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] éster de ácido sulfúrico o mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenil] éster de ácido sulfúrico de la siguiente manera:

Una solución de 1,00 g (3,92 mmol) de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y 0,94 g (4,70 mmol) de dicitclohexil-carbodiimida en 20 ml de dimetilformamida se mezcló gota a gota, a 0°C, bajo agitación, con 15,9 g (4,70 mmol) de una solución al 2,9% de ácido sulfúrico en dimetilformamida. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otros 10 minutos y después se ajustó a pH 9 con una disolución diluida de hidróxido de amonio. El precipitado formado se separó, se lavó con acetato de etilo y se secó en vacío. De este modo se obtuvieron 0,26 g (21% del valor teórico) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

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

Se preparó ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico o ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico de la siguiente manera:

En primer lugar se agitó Una mezcla de 2,33 g (10 mmol) de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, 3,58 g (9 mmol) de metil éster de ácido acetobromo- α -D-glucurónico y 0,23 g (9,5 mmol) de hidróxido de litio en 23 ml de metanol seco durante 30 minutos a 20°C, después se combinó con una disolución de 0,65 g de hidróxido de litio en 25 ml de agua y se agitó de nuevo durante 30 minutos. Se extrajo con acetato de etilo, la fase acuosa se ajustó a pH 3,5 mediante adición de ácido acético y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró por evaporación en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC. De este modo se obtuvieron 0,85 g (23% del valor teórico) del compuesto indicado en el título en forma de un polvo blanco.

Ejemplo 5: Preparación de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, N-óxido

Se preparó 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, N-óxido, o (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, N-óxido, de la siguiente manera:

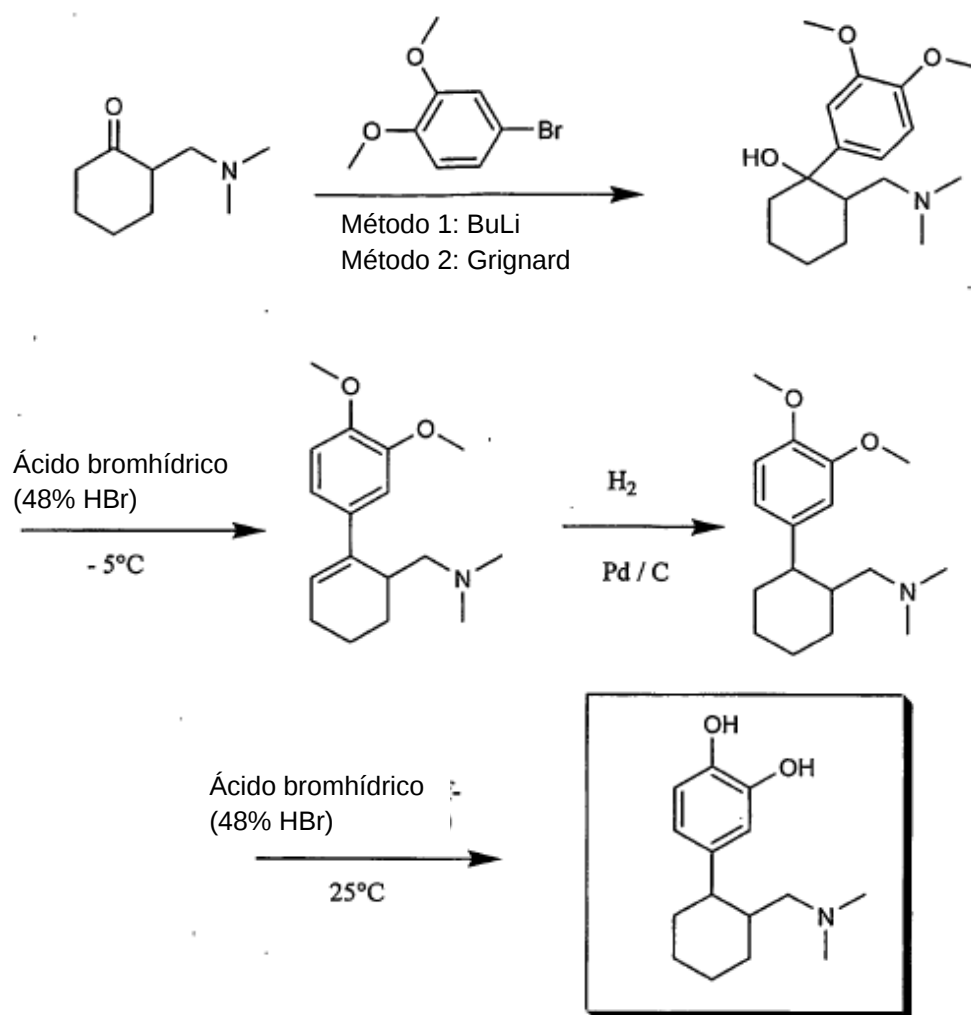
Una solución de 5,60 g (24 mmol) de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol en 28 ml de metanol se mezcló con 10,5 ml de peróxido de hidrógeno y la mezcla se agitó primero durante 3 horas a 50°C y luego durante 15 horas a 20°C. Después de añadir 3,30 g de carbonato de potasio, la mezcla se agitó de nuevo durante 3 horas, después se filtró el sólido y el filtrado se concentró por evaporación en vacío. El residuo se recogió en 30 ml de etanol. Los componentes sólidos se separaron por filtración, el filtrado se concentró por evaporación en vacío y el residuo se secó. De este modo se obtuvieron 5,50 g (80% del valor teórico) del compuesto indicado en el título en forma de un aceite que se solidificó poco a poco.

Ejemplo 6: 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, utilizando las sustancias correspondientes mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7: Preparación de 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol

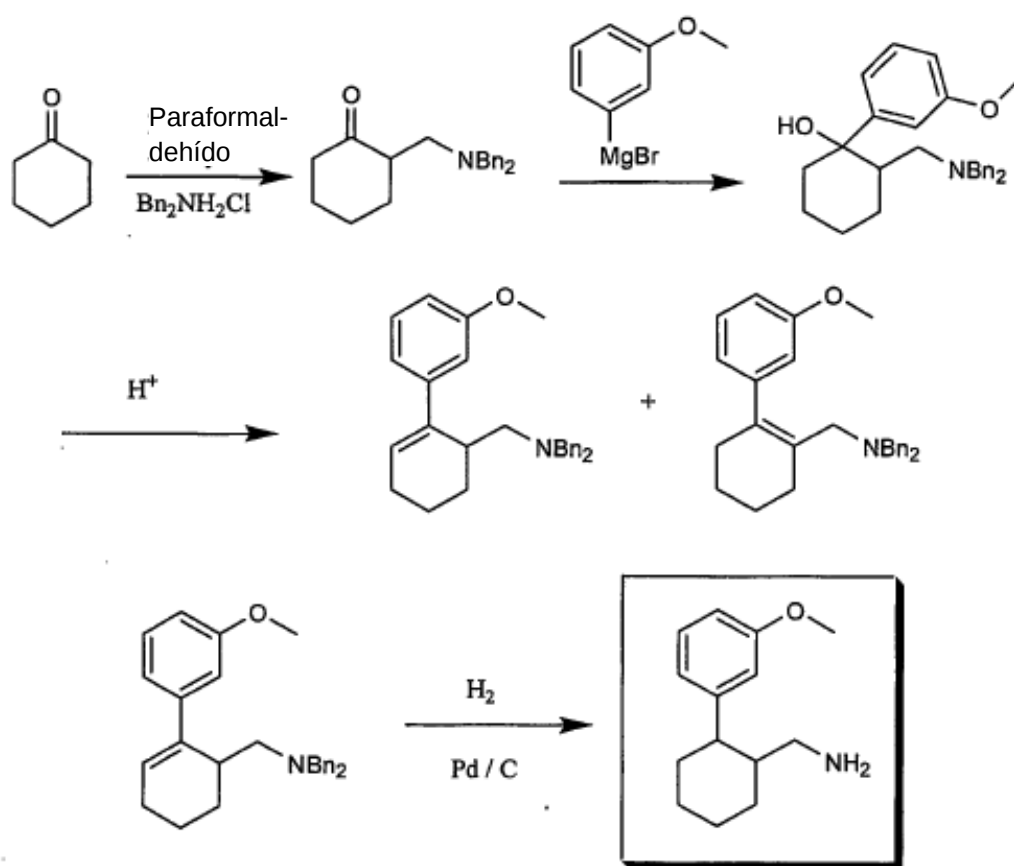
La preparación del 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)catecol se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (sin tener en cuenta la estereoquímica):



Por lo demás, el método 1 BuLi designa la síntesis a través del intercambio bromo-litio con reactivos BuLi, bien conocida por los especialistas, y el método 2 Grignard designa la síntesis a través de reactivos de Mg, también bien conocida por los especialistas.

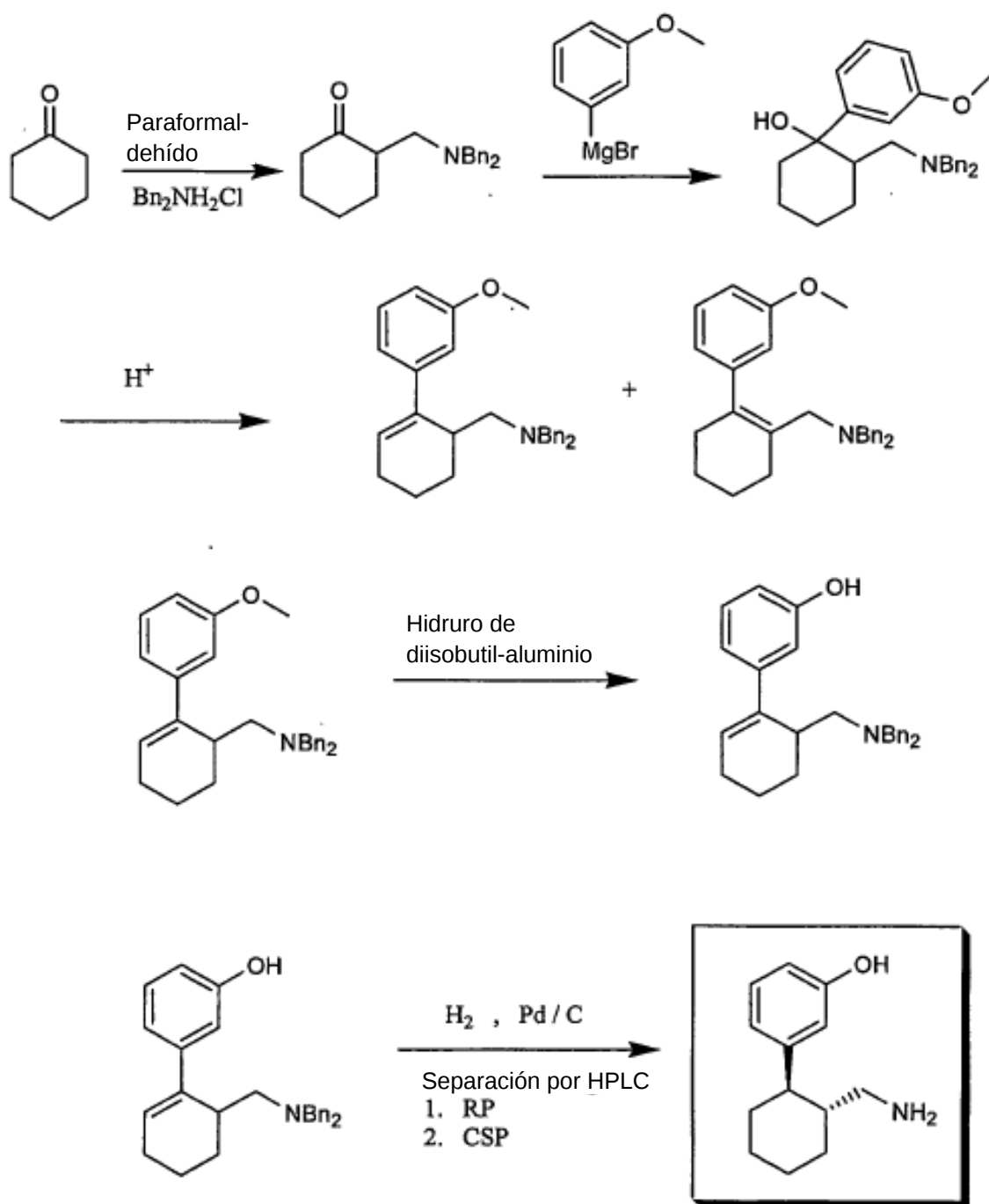
5 Ejemplo 8: Preparación de C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina

La preparación de C-[2-(3-metoxifenil)ciclohexil]metilamina se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (sin tener en cuenta la estereoquímica; Bn representa un grupo bencilo):



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:



RP = fase inversa; CSP = fase estacionaria quiral

Ejemplo 10: Aislamiento *in vitro* de los metabolitos

En un tampón TRIS/HCl pH 7,4 se disolvió clorhidrato de [2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina y, en otro ejemplo, clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol. Después se añadió MgCl y en caso
5 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 eliminar 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: Forma de administración parenteral

- 5 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.

Análisis farmacológicos

a) Métodos para determinar la afinidad por el receptor opiáceo-μ humano y la inhibición de la reabsorción de 5-HT y NA

Análisis de la afinidad por el receptor opiáceo-μ humano

- 10 La afinidad por el receptor opiáceo-μ humano se determina en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones de las sustancias a ensayar se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μg proteína/250 μl de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opiáceo-μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona
- 15 (NET719, firma Perkin Elmer, 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 utilizan 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% de azida sódica y un 0,06% de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añaden además 25 μmol/l de naloxona. Una vez transcurridos los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y la
- 20 radiactividad se midió en un β-Counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer, Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo-μ humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 μmol/l, y se indica como inhibición porcentual de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar se calculan las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando
- 25 radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i para las sustancias de ensayo (Cheng y Prusoff 1973).

Análisis de la inhibición de la reabsorción de 5HT y NA

- 30 Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara exactamente conforme a las instrucciones de Gray y Whittaker (1962). Estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo para la reabsorción de NA y de la médula + región del puente de Varolio para la reabsorción de 5-HT, de cerebros de ratas macho.

Para la reabsorción de NA y 5-HT se calcularon los siguientes datos de referencia:

Reabsorción de NA: Km = 0,32 ± 0,11 μM

Reabsorción de 5-HT: Km = 0,084 ± 0,011 μM

- 35 (En cada caso N = 4, es decir, valores medios ± EEM de 4 series de ensayos independientes realizadas en ensayos triples paralelos).

La publicación de Frink, Hennies, Englberger, y col. (1996) incluye una descripción detallada de estos métodos (la carga también se puede llevar a cabo sobre placas de microtitulación (250 μl/pocillo) a temperatura ambiente).

Evaluaciones:

- 40 Además de los porcentajes de inhibición con concentraciones fijas de la sustancia de ensayo (por ejemplo 1 x 10⁻⁶ M o 1 x 10⁻⁵ M en la carga), también se comprobaron las dependencias de las dosis. Para ello se obtuvieron valores IC₅₀, que se pueden convertir en constantes de inhibición (K_i) de acuerdo con la "ecuación de Cheng-Prusoff" (Cheng y Prusoff 1973). Los valores IC₅₀ se obtuvieron con ayuda del programa informático "Figure P" (versión 6.0, Biosoft, Cambridge, Inglaterra). Los valores Km se calcularon de acuerdo con Lineweaver y Burk (1934). Para
- 45 presentar valores K_D se utilizó el programa informático "Ligand" (versión 4, Biosoft, Inglaterra).

Literatura

- Frink; M. Ch., Hennies, H.-H., Englberger, W., Haurand, M. y Wilffert, B. (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46(II), 11, 1029-1036.
- 50 - Gray, E.G. y Whittaker, V.P. (1962) *J. Anat.* 76, 79-88.

- Cheng, Y.C. y Prusoff, W. H. (1973) *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099-3108.
- Lineweaver, H. y Burk, D. (1934) *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 658-666.

En el caso de los compuestos según la invención se midió una clara afinidad por el receptor opiáceo- μ y una inhibición de la reabsorción de serotonina o noradrenalina. En particular en el caso del compuesto 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se comprobó una relación equilibrada entre el componente opiáceo μ y la inhibición de la reabsorción de monoamina, teniendo esta última una magnitud correspondiente a la de sustancias utilizadas en la clínica. Por consiguiente, el compuesto 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol tiene un potencial muy prometedor para ser utilizado como ansiolítico, antidepresivo y analgésico.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de algunos ejemplos y de la sustancia de referencia venlafaxin.

Tabla 1

Compuesto	Afinidad por recep. opioide- μ (K_i , $\mu\text{mol/l}$)	Inhib. reabs. de 5-HT (K_i , $\mu\text{mol/l}$)	Inhib. reabs. de NA (K_i , $\mu\text{mol/l}$)
3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato	0,14	0,05	0,16
3-(2-metilaminometil-ciclohexil)fenol, clorhidrato	0,87	5,67	0,48
Venlafaxin	ineficaz	0,062	0,45

b) Análisis de la aparición de efectos ansiolíticos en el ensayo del laberinto en cruz elevado en ratas

En el ensayo del laberinto en cruz elevado se determinan los efectos de sustancias sobre el miedo endógeno de los roedores frente a espacios abiertos y elevados. El instrumento se colocó aproximadamente a 1 m por encima del suelo y consistía en cuatro brazos dispuestos en cruz. Dos brazos opuestos estaban abiertos y los otros dos estaban cerrados. Las ratas se colocaron individualmente en el compartimento cuadrado central, desde el que había acceso a los cuatro brazos y se observó el comportamiento de los animales durante 5 minutos. Se evaluó el tiempo de permanencia y la cantidad de entradas a los brazos abiertos. Cada grupo estaba formado por 10-15 animales. La administración única de las sustancias de ensayo o del vehículo control se llevó a cabo 30 minutos antes del ensayo.

En la literatura está descrito que las benzodiazepinas inducen un tiempo de permanencia elevado y entradas al compartimento abierto. En cambio, los antidepresivos, cuyo mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la reabsorción de las monoaminas serotonina y/o noradrenalina, no producen ningún efecto ansiolítico en el ensayo del laberinto en cruz elevado después de una única administración, sino que en algunos casos provocan efectos ansiogénicos y, sólo después de una administración crónica a lo largo de 2-4 semanas, se pueden observar efectos ansiolíticos (Borsini, F., Podhorna, J., Marazziti, D., *Psychopharmacology*, 2002, 163, pp. 121-141). Por consiguiente, en el ensayo del laberinto en cruz elevado se pueden corregir las desventajas típicas de la terapia de pacientes con trastornos de ansiedad, es decir, la aparición tardía del efecto y los efectos de tipo ansiogénico iniciales. Por ello, el ensayo del laberinto en cruz elevado constituye un modelo animal adecuado para la investigación de nuevas terapias cuyo objetivo consiste en acelerar la aparición del efecto de los inhibidores de la reabsorción de monoaminas.

Después de la administración única del compuesto 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se midió un aumento significativo del tiempo de permanencia y un claro aumento de la cantidad de entradas en los brazos abiertos y, en consecuencia, unos efectos ansiolíticos significativos. En ningún caso se provocó un efecto de tipo ansiogénico después de la administración aguda del ejemplo 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol. Cuando el 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol se combinó con naloxona (un antagonista del receptor opiáceo- μ), se anularon por completo los efectos ansiolíticos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol. La sensibilidad a la naloxona de los efectos ansiolíticos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol demuestran que el componente opiáceo del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol es determinante para la pronta aparición del efecto después de la administración única de la sustancia. El diazepam provocó un aumento del tiempo de permanencia y de las entradas en los brazos abiertos. El venlafaxin, un inhibidor mixto de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, no mostró ningún efecto ansiolítico después de una única administración.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos con 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y con las sustancias de referencia diazepam y venlafaxin.

Tabla 2

	Brazos abiertos		
Sustancia	Dosis (mg/kg i.p.)	T permanencia (s)	Nº de entradas
Vehículo	-	16,8	2,2
3-(2-dimetilamino-metilciclohexil)fenol	8	29,0	3,2
	16	118,2 *	8,5
3-(2-dimetilamino-metilciclohexil)fenol + naloxona	16 + 1	37,1 #	1,6
Naloxona	1	28,6	4,5
Diazepam	2	77,7 *	8,1 *
Vehículo	-	41,6	
Venlafaxin	16	66,9	
Evaluación estadística: Anova plus post-hoc Dunnett's Test			
(Nivel de significación: $p < 0,05$; *: significación frente al vehículo; #: significación frente al efecto propio de 16 mg/kg i.p. de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol.			

REIVINDICACIONES

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