

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 983**

51 Int. Cl.:  
**C07C 211/35** (2006.01)  
**C07C 211/37** (2006.01)  
**C07D 209/04** (2006.01)  
**C07D 333/46** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03708253 .4**  
96 Fecha de presentación: **18.03.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1487778**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54 Título: **4-Aminociclohexanoles sustituidos**

30 Prioridad:  
**23.03.2002 DE 10213051**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.10.2012**

73 Titular/es:  
**GRÜNENTHAL GMBH  
ZIEGLERSTRASSE 6  
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:  
**SUNDERMANN, Bernd;  
HENNIES, Hagen-Heinrich;  
ENGLBERGER, Werner y  
KÖGEL, Babette-Yvonne**

74 Agente/Representante:  
**Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 387 983 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

4-aminociclohexanoles sustituidos.

5 La presente invención se refiere a 4-aminociclohexanoles sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de 4-aminociclohexanoles sustituidos para la producción de medicamentos para el tratamiento de diversas indicaciones, en particular para el tratamiento del dolor.

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 se encuentra en muchas zonas del cerebro y la médula espinal (Mollereau y col., *FEBS Letters*, 341, 1994, pp. 33-38, Darland y col., *Trends en Neurociencias*, 21, 1998, pp. 215-221). El péptido se caracteriza por una alta afinidad, con un valor  $K_d$  de aproximadamente 56 pM (Ardati y col., *Mol. Pharmacol.* 51, pp. 816-824) y por una alta selectividad por el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina presenta una gran analogía con la de los péptidos opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina conduce a una inhibición de la adenilato-ciclasa vía el acoplamiento a proteínas  $G_{i/o}$  (Meunier y col., *Nature* 377, 1995, pp. 532-535). A nivel celular también existen similitudes funcionales entre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  y el receptor ORL1 con respecto a la activación del canal de potasio (Matthes y col., *Mol. Pharmacol.* 50, 1996, pp. 447-450; Vaughan y col., *Br. J. Pharmacol.* 117, 1996, pp. 1609-1611) y a la inhibición de los canales de calcio de tipo L, N y P/Q (Conner y col., *Br. J. Pharmacol.* 118, 1996, pp. 205-207; Knoflach y col., *J. Neuroscience* 16, 1996, pp. 6657-6664).

20 Después de una administración intercerebroventricular, el péptido nociceptina muestra una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., *Science* 270, 1995, pp. 792-794; Hara y col., *Br. J. Pharmacol.* 121, 1997, pp. 401-408). Estos resultados se pueden explicar como inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., *Neurosci. Letters* 214, 1996, pp. 131-134; y también *Neuroscience* 75, 1996, pp. 333-337). En este contexto también se ha podido identificar una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

25 Por otra parte, en diferentes modelos animales también se ha podido demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina, en particular después de una administración intratecal. La nociceptina inhibe la actividad de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal estimuladas por cainato o glutamato (Shu y col., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) o las neuronas de la médula espinal estimuladas por glutamato (Faber y col., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, pp. 189-190); tiene un efecto antinociceptivo en el ensayo *Tail Flick* en ratones (King y col., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), en el modelo de reflejo flexor en ratas (Xu y col., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) y en el ensayo de formalina en ratas (Yamamoto y col., *Neuroscience*, 81, 1997, pp. 249-254). También se ha podido identificar un efecto antinociceptivo de la nociceptina en modelos de dolor neuropático (Yamamoto y Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), que 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 bajo estas condiciones (Abdulla y Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, pp. 9685-9694).

40 El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Sandin y col., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, pp. 194-197; Manabe y col., *Nature*, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., *EMBO J.*, 16, 1997, pp. 1858-1864), la conducta alimentaria (Pomonis y col., *NeuroReport*, 8, 1996, pp. 369-371), la regulación de la tensión arterial (Gumusel y col., *Life Sci.*, 60, 1997, pp. 141-145; Champion y Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, pp. 309-312), la epilepsia (Gutiérrez y col., *Abstract 536.18, Society for Neuroscience*, Vol. 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, 7-12 de noviembre de 1998) y la diuresis (Kapista y col., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). En un artículo general de Calo y col. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 - 1283) se muestra una sinopsis de las indicaciones o los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la conducta alimentaria, influencia en  $\mu$ -agonistas como la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción de morfina, 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 en el sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, economía electrolítica, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes en las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

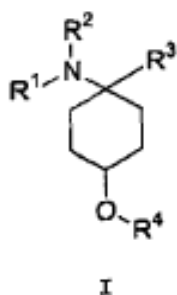
Las posibilidades de utilizar compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben son por ello variadas.

55 Son conocidos 4-aminociclohexanoles sustituidos donde la función amino forma parte de un anillo heterocíclico o constituye una función amino primaria (A Kalir y col., *Israel Journal of chemistry*, 13(2), 125-136 (1975); J. Vignon y col., *European Journal of Pharmacology*, 81(4), 531-542 (1982)).

Además, los documentos US 4.366.172 y WO 96/14307 dan a conocer 4-aminociclohexanoles sustituidos con 4-arilo.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar principios activos que actúan sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1 y, en consecuencia, que son 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 su uso en las indicaciones mencionadas en éste.

Así, un objeto de la invención son 4-aminociclohexanoles sustituidos de fórmula general I,



donde

10  $R^1$  se selecciona entre H; alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no siendo  $R^1$  y  $R^2$  iguales a H al mismo tiempo;

$R^2$  se selecciona entre H; alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

15  $R^3$  se selecciona entre alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) unidos a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heterociclilo unido a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>), saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

20  $R^4$  se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; -CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>;

seleccionándose  $R^6$  entre

25 H; alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O-R<sup>10</sup>; seleccionándose  $R^{10}$  entre alquilo(C<sub>1-7</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose  $R^7$  entre

35 H; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose  $R^8$  entre

cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

40 seleccionándose L entre -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)<sub>2</sub>-

seleccionándose  $R^9$  entre

H; alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

5 donde el término "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo se refiere a la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH, debiendo entenderse por grupos "sustituidos de forma múltiple" que la sustitución tiene lugar de forma múltiple con sustituyentes iguales o diferentes tanto en átomos diferentes como en átomos iguales;

10 donde el término "sustituido" en relación con arilo y heteroarilo se refiere a la sustitución del arilo o heteroarilo con R<sup>23</sup>, OR<sup>23</sup>, un halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, alquilo(C<sub>1-6</sub>) (saturado), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o un alquilen(C<sub>2-6</sub>);

donde

R<sup>23</sup> representa H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilen(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

15 R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup>, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo, heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilen(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo; o los grupos R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> significan juntos CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>; y

20 R<sup>26</sup> representa H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilen(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

25 Todos estos compuestos o grupos de compuestos según la invención muestran una excelente unión al receptor ORL1 y eficacia analgésica.

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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo(C<sub>1-2</sub>) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C<sub>1-3</sub>) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C<sub>1-4</sub>) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C<sub>1-5</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C<sub>1-6</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C<sub>1-7</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C<sub>1-8</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C<sub>1-18</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C<sub>3-4</sub>) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-5</sub>) representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-5</sub>) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-6</sub>) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-7</sub>) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>5-6</sub>) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C<sub>5-7</sub>) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En cuanto al término "cicloalquilo", éste también incluye aquellos cicloalquilos saturados donde 1 ó 2 átomos de carbono se han sustituido 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, ciclohexilmetilo, cicloheptilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH, y también pirazolinona, oxapirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

50 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo, siempre que no se defina expresamente de otro modo, se entiende la sustitución de al menos un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH, debiendo entenderse por "sustituido de forma 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 CF<sub>3</sub>, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F, Cl y OH.

55 Por el concepto (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, por (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.

Por "grupo arilo" se entienden sistemas de anillo con al menos 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 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

5 Por "grupo heteroarilo" se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con al menos un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por 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.

10 En relación con arilo y heteroarilo, por el concepto "sustituido", siempre que no se defina expresamente de otro modo, se entiende la sustitución del arilo o heteroarilo con  $R^{23}$ ,  $OR^{23}$ , con un halógeno, preferentemente F y/o Cl, con  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NR^{24}R^{25}$ , alquilo( $C_{1-6}$ ) (saturado), alcoxi( $C_{1-6}$ ), cicloalcoxi( $C_{3-8}$ ), cicloalquilo( $C_{3-8}$ ) o alquilenos( $C_{2-6}$ ).

En este contexto,  $R^{23}$  representa H, un grupo alquilo( $C_{1-10}$ ), preferentemente alquilo( $C_{1-6}$ ), arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilenos( $C_{1-3}$ ), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;  $R^{24}$  y  $R^{25}$ , iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo( $C_{1-10}$ ), preferentemente alquilo( $C_{1-6}$ ), un grupo arilo, heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilenos( $C_{1-3}$ ), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo; o  $R^{24}$  y  $R^{25}$  significan conjuntamente  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$  o  $(CH_2)_{3-6}$ ; y  $R^{26}$  representa H, alquilo( $C_{1-10}$ ), preferentemente alquilo( $C_{1-6}$ ), arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilenos( $C_{1-3}$ ), 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 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 por interacciones iónicas.

25 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible 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 compatibles, 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 fisiológicamente compatible 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 compatibles, 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 compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1b6-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 ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

Son especialmente preferentes los 4-aminociclohexanoles sustituidos donde  $R^1$  y  $R^2$  significan metilo.

45 Son especialmente preferentes los 4-aminociclohexanoles sustituidos donde  $R^3$  se selecciona entre cicloalquilo( $C_{3-8}$ ) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo( $C_{3-8}$ ) unidos a través de un puente alquilo( $C_{1-3}$ ), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un puente alquilo( $C_{1-3}$ );

50 preferentemente  $R^3$  se selecciona entre cicloalquilo( $C_{5-6}$ ) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; 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, o cicloalquilo( $C_{5-6}$ ), 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( $C_{1-2}$ ) saturado no ramificado;

en particular R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, piridilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C<sub>1-2</sub>) saturado no ramificado.

5 Son especialmente preferentes los 4-aminociclohexanoles sustituidos donde R<sup>4</sup> se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>;

10 preferentemente R<sup>4</sup> se selecciona entre 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, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>;

15 en particular R<sup>4</sup> se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzotiazolilo, 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; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>.

Para las dos formas de realización preferentes anteriormente descritas, de forma ventajosa

20 R<sup>8</sup> se selecciona entre 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, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre -C(O)-NH-, NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)<sub>2</sub>;

y/o

25 R<sup>9</sup> se selecciona entre 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, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

30 preferentemente

R<sup>8</sup> se selecciona entre indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- o -S(O)<sub>2</sub>; y/o

35 R<sup>9</sup> se selecciona entre indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R<sup>8</sup> se selecciona entre indolilo no sustituido;

L se selecciona entre -S(O)<sub>2</sub>- y

R<sup>9</sup> se selecciona entre fenilo no sustituido.

40 Son especialmente preferentes los 4-aminociclohexanoles sustituidos donde R<sup>4</sup> se selecciona entre CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, preferentemente R<sup>4</sup> se selecciona entre -CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en particular R<sup>4</sup> se selecciona entre -CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

Para las dos formas de realización preferentes anteriormente descritas, de forma ventajosa

45 R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O R<sup>10</sup>; siendo R<sup>10</sup> alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular H, CH<sub>3</sub> y C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Para las tres formas de realización preferentes anteriormente descritas, de forma ventajosa

R<sup>7</sup> se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

- 5 preferentemente R<sup>7</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenoilo, 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, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 10 en particular R<sup>7</sup> se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenoilo, 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.

De forma especialmente preferente, los 4-aminociclohexanoles sustituidos según la invención se seleccionan de entre el siguiente grupo:

- 15
- trans-(4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina
  - cis-(4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina
  - trans-(1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina
  - cis-(1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina
  - trans-[4-benciloxi-1-(2-metilbencil)ciclohexil]dimetilamina
- 20
- cis-[4-benciloxi-1-(2-metilbencil)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
  - cis-[1-bencil-4-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[1-bencil-4-(2-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[1-bencil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
- 25
- trans-[4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(3-fluorobenciloxi)-fenilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(4-fluorobenciloxi)-fenetilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(3-fluorobenciloxi)-1-fenetilciclohexil]dimetilamina

- 30 en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

- 35 Las sustancias según la invención son toxicológicamente inocuas, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un 4-aminociclohexanol según la invención en forma de racemato, de enantiómeros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos, y que también contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

- 40 Preferentemente, además de al menos un 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, el medicamento también contiene un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

- 45 Además de al menos un 4-aminociclohexanol según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los

5 mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, 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 pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Los 4-aminociclohexanoles según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, 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 4-aminociclohexanoles según la invención de forma retardada. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención 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, el tipo de administración, la indicación y 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 al menos un 4-aminociclohexanol según la invención.

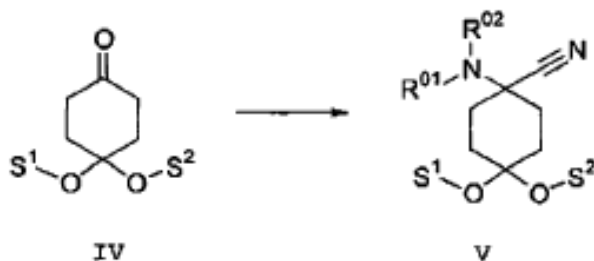
15 Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un 4-aminociclohexanol sustituido según la invención en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

20 Del mismo modo, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un 4-aminociclohexanol sustituido según la invención en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, para producir 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 y/o como ansiolítico.

30 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los 4-aminociclohexanoles sustituidos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y en los ejemplos.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de un 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, que incluye los siguientes pasos:

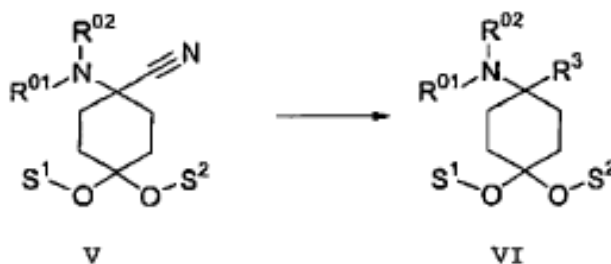
35 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos  $S^1$  y  $S^2$  de acuerdo con la fórmula IV se somete a reacción, en presencia de un compuesto de fórmula  $HNR^{01}R^{02}$ , con un cianuro, preferentemente cianuro potásico, para obtener un derivado 1-amino-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo N-sustituido protegido según la fórmula V;



40 en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfona en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$  protegido con un grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$ , al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona;

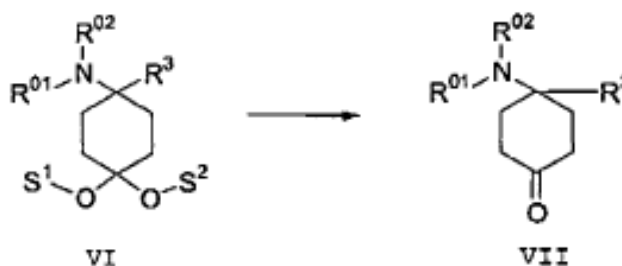
45 b. el aminonitrilo de fórmula V se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o reactivos de organolitio, de fórmula metal- $R^3$ , con lo que se forma un compuesto de fórmula VI;





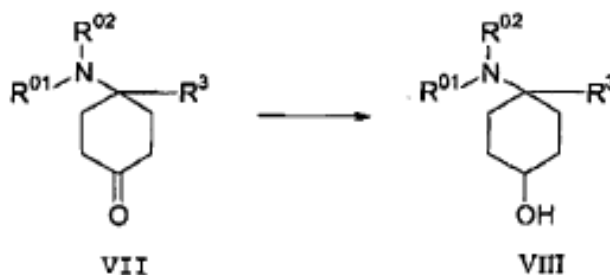
5 en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfona en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$  protegido con un grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$ , al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona;

c. se disocian los grupos protectores  $S^1$  y  $S^2$  del compuesto de fórmula VI, formándose un derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula VII;



10 en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfona en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$  protegido con un grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$ , al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona;

15 d. el derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula VII se somete a reacción con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, un análogo complejo de estos compuestos, a temperaturas entre  $-70^{\circ}\text{C}$  y  $+110^{\circ}\text{C}$ , o catalizado con un metal noble en agua, para obtener un derivado 4-aminociclohexanol según la fórmula VIII;



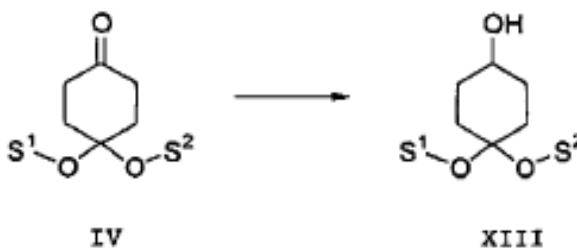
20 e. a continuación, el derivado 4-aminociclohexanol 4-sustituido de fórmula VIII se somete a reacción, en presencia de una base inorgánica, organometálica u orgánica, con un bromuro, cloruro, yoduro o triflato de alquilo, acilo o arilo, o con un alcano, un ácido alcanoico o un compuesto aromático  $R^4X$  provisto de otro grupo saliente X, para obtener un compuesto de fórmula I;

25 teniendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  el significado indicado para los 4-aminociclohexanoles sustituidos de fórmula general I; y seleccionándose  $R^{01}$  y  $R^{02}$ , independientemente entre sí, de entre H; H provisto de un grupo protector; 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, unido a través un alquilenilo( $C_{1-3}$ ).

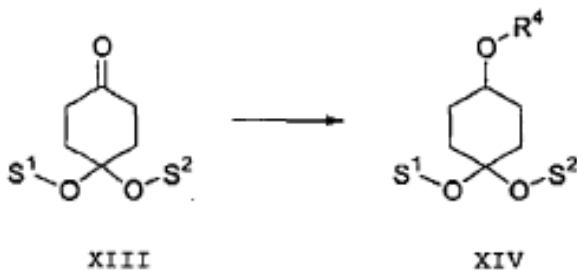
30

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento alternativo para preparar los 4-aminociclohexanoles según la invención, que incluye los siguientes pasos:

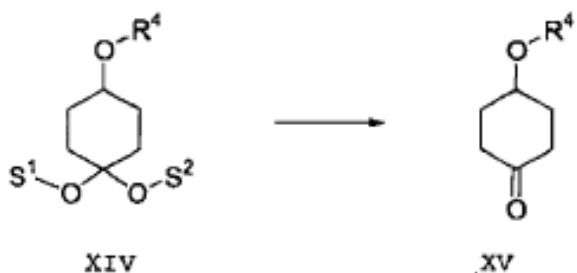
- 5 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos  $S^1$  y  $S^2$  de acuerdo con la fórmula IV se somete a reacción con un agente reductor, por ejemplo con borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, un análogo complejo de estos compuestos, a temperaturas entre  $-70^{\circ}\text{C}$  y  $+110^{\circ}\text{C}$ , o catalizado con un metal noble en agua, para obtener un derivado 4-hidroxiciclohexanona según la fórmula XIII;



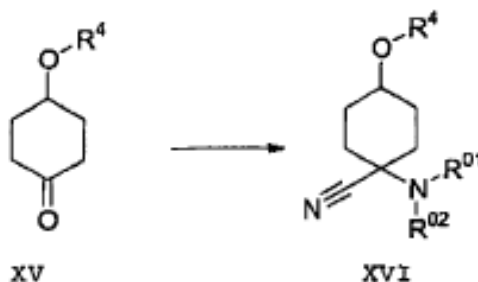
- 10 b. el cual a continuación se somete a reacción, en presencia de una base inorgánica, organometálica u orgánica, con un bromuro, cloruro, yoduro o triflato de alquilo o arilo, o con un alcano o un compuesto aromático  $R^4X$  provisto de otro grupo saliente X, para obtener un compuesto de fórmula XIV;



- c. se disocian los grupos protectores  $S^1$  y  $S^2$  del compuesto de fórmula XIV, formándose un compuesto de fórmula XV;



- d. el compuesto de fórmula XV se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula  $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$  con cianuro, preferentemente cianuro de potasio, para obtener un derivado  $\alpha$ -aminonitrilo de fórmula XVI;



- 20 e. el derivado  $\alpha$ -aminonitrilo de fórmula XVI se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o reactivos de organolitio, de fórmula metal- $\text{R}^3$ , para obtener un compuesto de fórmula I;

- 5 teniendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> el significado indicado para los 4-aminociclohexanoles sustituidos de fórmula general I; y seleccionándose R<sup>01</sup> y R<sup>02</sup>, independientemente entre sí, entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo(C<sub>1-8</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), 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<sub>3-8</sub>) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través un alquileo(C<sub>1-3</sub>).

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos, sin limitarse a los mismos.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero no limitan la idea general de la misma.

- 10 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

- 15 La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidades de sustancia, "p. f." punto de fusión o intervalo de fusión, "TA" temperatura ambiente, "% en volumen" por ciento en volumen, "% en masa" por ciento en masa y "M" es una indicación de la concentración en mol/l.

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

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

- 20 Las proporciones de mezcla de los agentes eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

### Ejemplos 1 y 2: clorhidrato de (4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina, diastereoisómero apolar y polar

- 25 350 g de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona se suspendieron en 2.000 ml de etanol y se añadieron 28,1 g de borohidruro de sodio en porciones bajo enfriamiento en baño de hielo. Después de agitar la mezcla a TA durante una noche, se añadieron primero 750 ml de tampón de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) y después 1.000 ml de dietil éter, y los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con dietil éter. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 345 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol en forma de un sólido blanco.

- 30 225 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol se disolvieron en 1.100 ml de dimetilformamida y luego se añadieron, bajo agitación, 198 g de terc-butolato de potasio poco a poco. Después de una hora, se añadió gota a gota, durante 30 minutos, 223 g de cloruro de bencilo y la mezcla se agitó durante una noche. La carga se añadió a 1.500 ml de una mezcla agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se destiló por fraccionamiento en alto vacío. A 150°C y una presión de alrededor de 0,1 mbar, se obtuvieron 294 g de 8-benciloxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano.

- 35 294 g de 8-benciloxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano se disolvieron en 1.400 ml de diisopropil éter y se añadieron 580 ml de ácido clorhídrico 4 M. Después de 20 horas de agitación a TA, se añadieron 300 ml de agua y 180 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, y la mezcla se agitó durante otras cuatro horas. Las fases se separaron, la fase acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo de forma reiterada con diisopropil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Por destilación en alto vacío se obtuvieron 231 g de 4-benciloxiciclohexanona.

- 45 Una mezcla de 130 ml de una solución acuosa de dimetilamina 7,9 M, 16 ml de metanol, 20,0 g de 4-benciloxiciclohexanona, 23,2 g de clorhidrato de dimetilamina y 15,3 g de cianuro de potasio se agitó durante 65 horas a TA y se extrajo cuatro veces con 120 ml de dietil éter cada vez. Los extractos reunidos se concentraron y se añadieron 100 ml de diclorometano al residuo. Se separaron las fases. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 24,5 g de 4-benciloxi-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo en forma de un aceite amarillento, que se solidifica lentamente.

- 50 5,00 g de 4-benciloxi-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo se disolvieron en 50 ml de tetrahidrofurano y luego se añadieron gota a gota, con enfriamiento en baño de hielo, 19,4 ml de una solución de cloruro de fenil-magnesio 2 M en tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante una noche bajo calentamiento a TA, se enfrió de nuevo en baño de hielo y se añadieron 25 ml de una disolución fría de cloruro de amonio (al 20% en peso). Las fases se separaron y se extrajeron dos veces con 80 ml de dietil éter en cada caso. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron tres veces con 60 ml de ácido clorhídrico (al 5% en peso) en cada caso. Los extractos ácidos reunidos se ajustaron a un valor ligeramente alcalino (pH 8-9) con una disolución acuosa de amoníaco (al 25% en peso) y se extrajeron tres veces con 80 ml de dietil éter en cada caso. Los extractos orgánicos

reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo obtenido (4,15 g) se separó con dietil éter/hexano (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,83 g del diastereoisómero apolar y 0,38 g del diastereoisómero polar de (4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina en forma de un sólido amarillo o una resina amarilla. 1,48 g del diastereoisómero apolar se disolvieron en 11,8 ml de 2-butanona. Se añadieron 47 µl de agua y 665 µl de clorotrimetilsilano y la mezcla se agitó durante una noche. El clorhidrato precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 1,55 g del clorhidrato del diastereoisómero apolar de (4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina (Ejemplo 1) en forma de un sólido blanco. Análogamente, a partir de 379 mg del diastereoisómero polar se obtuvieron 300 mg del clorhidrato correspondiente (Ejemplo 2).

### Ejemplo 3: clorhidrato de (1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina

4,00 g de 4-benciloxi-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano y luego se añadieron gota a gota, con enfriamiento en baño de hielo, 10,8 ml de una solución de cloruro de bencil-magnesio 2M en tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante una noche bajo calentamiento a TA, se enfrió de nuevo en baño de hielo y se añadieron 20 ml de una disolución fría de cloruro de amonio (al 20% en peso). Las fases se separaron y se extrajeron dos veces con 60 ml de dietil éter en cada caso. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron tres veces con 50 ml de ácido clorhídrico (al 5% en peso) en cada caso. Los extractos ácidos reunidos se ajustaron a un valor ligeramente alcalino (pH 8-9) con una disolución acuosa de amoníaco (al 25% en peso) y se extrajeron tres veces con 60 ml de dietil éter en cada caso. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido amarillo obtenido (3,85 g) se separó con dietil éter/hexano (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 2,45 g de (1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina en forma de un sólido blanco que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 2,03 g del clorhidrato correspondiente (sólido blanco) con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

### Ejemplo 4: [4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

200 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona se mezclaron con 200 ml de metanol, 1.680 ml de una disolución acuosa de dimetilamina (al 40% en peso), 303 g de clorhidrato de dimetilamina y 200 g de cianuro de potasio y la mezcla se agitó durante aproximadamente 65 horas. La suspensión blanca obtenida se extrajo cuatro veces con 800 ml de éter cada vez. Los extractos reunidos se concentraron, el residuo se recogió en aproximadamente 500 ml de diclorometano y las fases se separaron. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 265 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en forma de un sólido blanco.

50,0 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo enfriamiento en baño de hielo y atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 216 ml de una solución de cloruro de fenil-magnesio 2M en tetrahidrofurano, que se puede obtener comercialmente, y la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a temperatura ambiente. Para la elaboración se añadieron, bajo agitación y enfriamiento en baño de hielo, 200 ml de una disolución de cloruro de amonio helada (al 20% en peso) y 30 minutos después se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 ml de éter cada vez. Los extractos se reunieron con la fase orgánica, se lavaron con 200 ml de agua y después con 200 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 60,0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-amina.

165 ml de ácido clorhídrico (al 32% en peso) se diluyeron con 100 ml de agua. A este ácido clorhídrico aproximadamente 6M se añadieron 60,0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-amina y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez, se ajustó a un valor alcalino (pH > 10) con 100 ml de hidróxido sódico (al 32% en peso) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 36,1 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona.

3,35 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona se suspendieron en 25 ml de isopropanol. Después se añadieron, bajo enfriamiento en baño de hielo, 620 mg de borato de sodio y la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a TA. Se añadieron gota a gota 6,5 ml de tampón de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) y la carga se concentró. El residuo se recogió con 10 ml de agua y 20 ml de dietil éter y se ajustó a un valor alcalino con hidróxido de potasio. Las fases se separaron y se extrajeron tres veces con 15 ml de dietil éter en cada caso. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 2,75 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol.

2,75 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,55 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 2,0 g de cloruro de 2-fluorobencilo a lo largo de 30 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (3,41 g) se separó con metanol/acetato de etilo (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 580 mg de [4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina en forma de un sólido blanco que, tal como se describe

en el Ejemplo 1, se transformaron en 370 mg del clorhidrato correspondiente con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 5: [1-bencil-4-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina**

5 50,0 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo enfriamiento con baño de hielo y atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 214 ml de una solución de cloruro de fenil-magnesio 2M en tetrahidrofurano, que se puede obtener comercialmente, y la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a temperatura ambiente. Para la elaboración se añadieron bajo agitación y enfriamiento con baño de hielo 200 ml de una disolución de cloruro de amonio helada (al 20% en peso) y 30 minutos después se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 ml de éter cada vez. Los extractos se reunieron con la fase orgánica, se lavaron con 200 ml de agua y después con 200 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 78,4 g de producto crudo, que consistía principalmente en (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina y que se utilizó en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

15 200 ml de ácido clorhídrico (al 32% en peso) se diluyeron con 120 ml de agua. A este ácido clorhídrico aproximadamente 6M se añadieron 78,4 g de (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina cruda y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó tres veces con 100 ml de dietil éter cada vez; bajo enfriamiento en baño de hielo se ajustó a un valor alcalino (pH > 10) con 100 ml de hidróxido sódico (al 32% en peso) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 50,4 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona.

20 40,0 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona se suspendieron en 250 ml de isopropanol. Después se añadieron, bajo enfriamiento en baño de hielo, 19,9 g de borato de sodio y la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a TA. Se añadieron gota a gota 65 ml de tampón de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) y la carga se concentró. El residuo se recogió con agua y diclorometano y se ajustó a un valor alcalino con hidróxido de potasio. Las fases se separaron y se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 37,7 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol.

30 2,65 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,40 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 2,0 g de cloruro de 3-fluorobencilo a lo largo de 30 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (3,69 g) se separó con hexano/acetato de etilo (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,96 g de [1-bencil-4-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 1,13 g del clorhidrato correspondiente (sólido blanco) con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 6: [1-bencil-4-(2-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina**

35 2,00 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,06 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 1,36 g de cloruro de 3-fluorobencilo a lo largo de 30 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (2,98 g) se separó con hexano/acetato de etilo (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 913 mg de [1-bencil-4-(2-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 620 mg del clorhidrato correspondiente (sólido blanco) con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 7: [1-bencil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina**

45 2,00 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,06 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 1,36 g de cloruro de 4-fluorobencilo a lo largo de 30 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (2,78 g) se separó con hexano/acetato de etilo (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,58 g de [1-bencil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 890 mg del clorhidrato correspondiente (sólido blanco) con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 8: [4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina**

55 2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,13 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 1,45 g de cloruro de 2-fluorobencilo a lo largo de 15 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de

agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (2,61 g) se separó con hexano/dietil éter (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,08 g de [4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 970 mg del clorhidrato correspondiente con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 9: [4-(3-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina**

2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,13 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 1,45 g de cloruro de 3-fluorobencilo a lo largo de 15 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (2,71 g) se separó con hexano/dietil éter (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 996 mg de [4-(3-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 720 mg del clorhidrato correspondiente con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 10: [4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina**

2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol se disolvieron en 20 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,13 g de terc-butilato de potasio y la mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota 1,45 g de cloruro de 3-fluorobencilo a lo largo de 15 minutos. Después de agitar la carga durante una noche, ésta se vertió sobre 25 ml de agua helada y se extrajo de forma reiterada con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (2,66 g) se separó con hexano/dietil éter (v:v = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,02 g de [4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 1,05 g del clorhidrato correspondiente con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplo 11: (4-benciloxi-1-tiofen-2-il-ciclohexil)dimetilamina, diastereoisómero apolar y polar**

4,67 g de 2-yodotiofeno se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano y luego se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento en baño de hielo, 7,26 ml de una solución de cloruro de isopropil-magnesio 2M en tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. Una hora después se añadieron 2,50 g de 4-benciloxi-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla durante una noche bajo calentamiento a TA, se enfrió de nuevo en baño de hielo y se añadieron 25 ml de una disolución fría de cloruro de amonio (al 20% en peso). Las fases se separaron y se extrajeron tres veces con 40 ml de dietil éter en cada caso. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido (3,82 g) se separó con dietil éter en gel de sílice. Se obtuvieron 1,59 g del diastereoisómero apolar y 260 mg del diastereoisómero polar de (4-benciloxi-1-tiofen-2-il-ciclohexil)dimetilamina que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 1,11 g (Ejemplo 11) y 210 mg (Ejemplo 12) de los clorhidratos correspondientes con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**Ejemplos de Referencia 13 y 14: clorhidrato de (1H-indol-3-il)acetato de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexilo, diastereoisómero apolar y polar**

175 mg de ácido (1H-indol-3-il)acético y 219 mg de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol (mezcla de diastereoisómeros análoga al Ejemplo 4) se mezclaron bajo argón y enfriamiento con hielo en una mezcla de 5 ml de diclorometano seco y 5 ml de THF seco con 206 mg de dicitlohexilcarbodiimida y 12 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido formado se filtró y se lavó con un poco de dietil éter. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se agitó durante cinco minutos con una mezcla de 10 ml de una disolución de bicarbonato de sodio 2M y 10 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 ml de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se secaron y se concentraron. Como residuo se obtuvo una mezcla de los dos ésteres diastereoisoméricos posibles, que se separaron por cromatografía con metanol en gel de sílice. Se obtuvieron 60 mg del diastereoisómero apolar y 108 mg del diastereoisómero polar en forma de aceites incoloros que, tal como se describe en el Ejemplo 1, se transformaron en 65 mg (Ejemplo 13) y 118 mg (Ejemplo 14) de los clorhidratos correspondientes con clorotrimetilsilano y agua en 2-butanona.

**50 Medida de la unión a ORL1**

Los derivados de 4-aminociclohexanol de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con <sup>3</sup>H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células ORL1 de CHO 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 <sup>3</sup>H-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 Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al 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 temperatura ambiente y medida subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en forma de valor K<sub>i</sub>.

La afinidad de cada uno de estos compuestos de los Ejemplos 1 a 5 por el receptor ORL1 se determinó de acuerdo con los análisis farmacológicos moleculares indicados. En la Tabla 1 se muestran los valores  $K_i$  correspondientes.

Prueba de analgesia en el ensayo Tail-Flick en ratones

5 Los ratones se coloraron individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento en que se encendía la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) era de 3 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de las soluciones que contenían el compuesto según la invención o de las soluciones comparativas correspondientes, los ratones se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo.

Después se administraron vía intravenosa soluciones del compuesto de fórmula general I según la invención y soluciones comparativas. La medición del dolor se llevó a cabo 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) de acuerdo con la siguiente fórmula:

15 
$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

El tiempo  $T_0$  es el tiempo de latencia antes de la administración, el tiempo  $T_1$  es el tiempo de latencia después de la administración de la combinación de principios activos y el tiempo  $T_2$  es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

**Tabla 1**

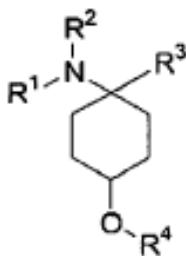
Ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M) ensayo de unión a ORL1	Efecto antinociceptivo en Tail-Flick % con respecto al grupo control*
1	0,09	74 (1)
2	0,40	
3	0,10	96 (1)
4	0,20	53 (1)
5	0,10	92 (1)
6	0,40	68 (1)
7	0,20	79 (1)
8	0,10	46 (1)
9	0,03	98 (1)
10	0,04	96 (1)
11	0,009	100 (10)
12	0,25	
13 ‡	0,003	
14 ‡	0,09	
‡: Ejemplos de referencia		
*: La dosificación en mg/kg en caso de administración intravenosa se indica en cada caso entre paréntesis.		

20 Solución parenteral de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención

38 g de uno de los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención, en este caso según el Ejemplo 11, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.

## REIVINDICACIONES

1. 4-aminociclohexanoles sustituidos de fórmula general I,



I

donde

- 5  $R^1$  se selecciona entre H; alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no siendo  $R^1$  y  $R^2$  iguales a H al mismo tiempo;
- $R^2$  se selecciona entre H; alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 10  $R^3$  se selecciona entre alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) unidos a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heterociclilo unido a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>), saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 15  $R^4$  se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; -CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>;
- 20 seleccionándose R<sup>6</sup> entre
- H; alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O-R<sup>10</sup>; seleccionándose R<sup>10</sup> entre alquilo(C<sub>1-7</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 25 seleccionándose R<sup>7</sup> entre
- 30 H; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- seleccionándose R<sup>8</sup> entre
- 35 cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- seleccionándose L entre -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)<sub>2</sub>-
- seleccionándose R<sup>9</sup> entre
- 40 H; alquilo(C<sub>1-8</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;



donde el término "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo se refiere a la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH, debiendo entenderse por grupos "sustituidos de forma múltiple" que la sustitución tiene lugar de forma múltiple con sustituyentes iguales o diferentes tanto en átomos diferentes como en átomos iguales;

5 donde el término "sustituido" en relación con arilo y heteroarilo se refiere a la sustitución del arilo o heteroarilo con R<sup>23</sup>, OR<sup>23</sup>, un halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, alquilo(C<sub>1-6</sub>) (saturado), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o un alquileno(C<sub>2-6</sub>);

donde

10 R<sup>23</sup> representa H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquileno(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

15 R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup>, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo, heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquileno(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo; o los grupos R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> significan juntos CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>; y

R<sup>26</sup> representa H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquileno(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

20 en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

2. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan metilo.

25 3. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>3</sup> se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) unidos a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heterociclilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un puente alquilo(C<sub>1-3</sub>).

30 4. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>4</sup> se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R<sup>8</sup>-L-R<sup>9</sup>.

5. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 4, caracterizados porque

35 R<sup>8</sup> se selecciona entre 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, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre -C(O)-NH-, NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)<sub>2</sub>-; y/o

40 R<sup>9</sup> se selecciona entre 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, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

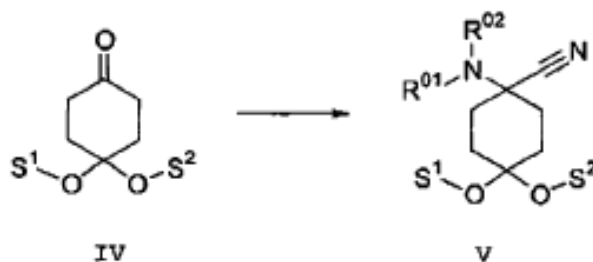
45 6. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>4</sup> se selecciona entre CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

7. 4-aminociclohexanoles sustituidos según la reivindicación 6, caracterizados porque R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O R<sup>10</sup>, seleccionándose R<sup>10</sup> entre alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

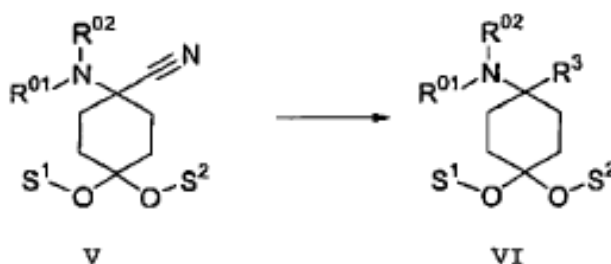
50 8. 4-aminociclohexanoles sustituidos según una de las reivindicaciones 6 a 7, caracterizados porque R<sup>7</sup> se selecciona entre cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

9. 4-aminociclohexanoles sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque se seleccionan de entre el siguiente grupo:
- trans-(4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina
  - cis-(4-benciloxi-1-fenilciclohexil)dimetilamina
- 5
- trans-(1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina
  - cis-(1-bencil-4-benciloxiciclohexil)dimetilamina
  - trans-[4-benciloxi-1-(2-metilbencil)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[4-benciloxi-1-(2-metilbencil)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
- 10
- cis-[1-bencil-4-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[1-bencil-4-(2-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
  - cis-[1-bencil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(2-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(3-fluorobenciloxi)-fenilciclohexil]dimetilamina
- 15
- trans-[4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(4-fluorobenciloxi)-fenetilciclohexil]dimetilamina
  - trans-[4-(3-fluorobenciloxi)-1-fenetilciclohexil]dimetilamina
- 20
- en forma de sus racematos, de sus enantiómeros o diastereoisómeros puros, o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos.
10. Medicamento que contiene un 4-aminociclohexanol sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de racematos, de enantiómeros o diastereoisómeros puros, de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos.
- 25 11. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque, además de al menos un 4-aminociclohexanol sustituido, también contiene un opioide.
- 30 12. Utilización de un 4-aminociclohexanol sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de racematos, de enantiómeros o diastereoisómeros puros, de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 35 13. Utilización de un 4-aminociclohexanol sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de racematos, de enantiómeros o diastereoisómeros puros, de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, para producir 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 y/o como ansiolítico.
- 40
14. Procedimiento para la preparación de un 4-aminociclohexanol sustituido según la reivindicación 1, que incluye los siguientes pasos:
- 45 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos  $S^1$  y  $S^2$  de acuerdo con la fórmula IV se somete a reacción, en presencia de un compuesto de fórmula  $HNR^{01}R^{02}$ , con un cianuro,

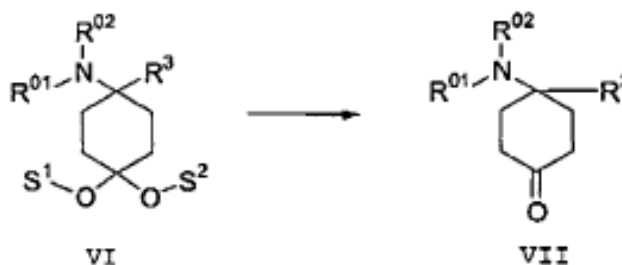
preferentemente cianuro potásico, para obtener un derivado 1-amino-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo N-sustituido protegido según la fórmula V;



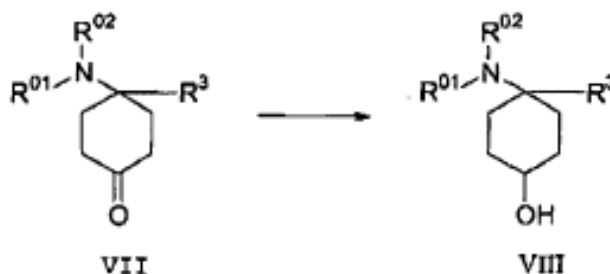
- 5 b. el aminonitrilo de fórmula V se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o reactivos de organolitio, de fórmula metal-R<sup>3</sup>, con lo que se forma un compuesto de fórmula VI;



- c. se disocian los grupos protectores S<sup>1</sup> y S<sup>2</sup> del compuesto de fórmula VI, formándose un derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula VII;



- 10 d. el derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula VII se somete a reacción con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, un análogo complejo de estos compuestos, a temperaturas entre -70°C y +110°C, o catalizado con un metal noble en agua, para obtener un derivado 4-aminociclohexanol según la fórmula VIII;
- 15



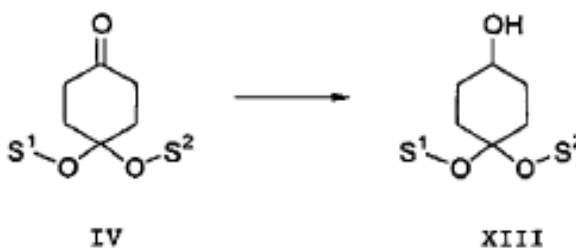
- e. a continuación, el derivado 4-aminociclohexanol 4-sustituido de fórmula VIII se somete a reacción, en presencia de una base inorgánica, organometálica u orgánica, con un bromuro, cloruro, yoduro o triflato de alquilo, acilo o arilo, o con un alcano, un ácido alcanico o un compuesto aromático R<sup>4</sup>X provisto de otro grupo saliente X, para obtener un compuesto de fórmula I;
- 20

teniendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> el significado indicado en la reivindicación 1; y seleccionándose R<sup>01</sup> y R<sup>02</sup>, independientemente entre sí, de entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo(C<sub>1-8</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>),

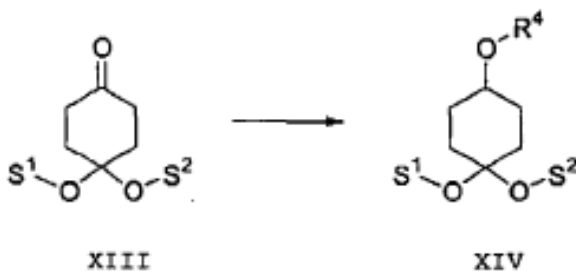
en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través un alquileo(C<sub>1-3</sub>).

5 15. Procedimiento alternativo para preparar un 4-aminociclohexanol según la reivindicación 1, que incluye los siguientes pasos:

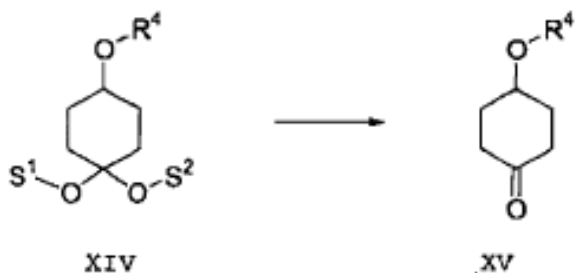
10 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S<sup>1</sup> y S<sup>2</sup> de acuerdo con la fórmula IV se somete a reacción con un agente reductor, por ejemplo con borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, un análogo complejo de estos compuestos, a temperaturas entre -70°C y +110°C, o catalizado con un metal noble en agua, para obtener un derivado 4-hidroxiciclohexanona según la fórmula XIII;



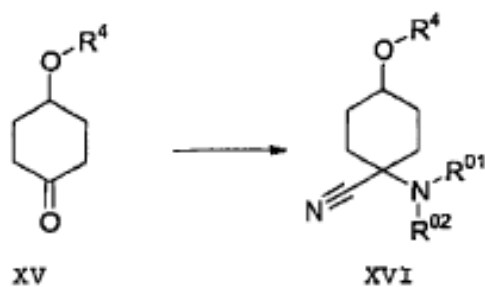
15 b. el cual a continuación se somete a reacción, en presencia de una base inorgánica, organometálica u orgánica, con un bromuro, cloruro, yoduro o triflato de alquilo o arilo, o con un alcano o un compuesto aromático R<sup>4</sup>X provisto de otro grupo saliente X, para obtener un compuesto de fórmula XIV;



c. se disocian los grupos protectores S<sup>1</sup> y S<sup>2</sup> del compuesto de fórmula XIV, formándose un compuesto de fórmula XV;



20 d. el compuesto de fórmula XV se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula HNR<sup>01</sup>R<sup>02</sup> con cianuro, para obtener un derivado α-aminonitrilo de fórmula XVI;



e. el derivado  $\alpha$ -aminonitrilo de fórmula XVI se somete a reacción con reactivos organometálicos de fórmula metal- $R^3$ , para obtener un compuesto de fórmula I;

5 teniendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  el significado indicado en la reivindicación 1; y seleccionándose  $R^{01}$  y  $R^{02}$ , independientemente entre sí, de entre H; H provisto de un grupo protector; 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, unido a través un alquileo( $C_{1-3}$ ).