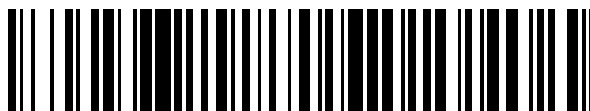


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 259**

51 Int. Cl.:

C07C 255/58 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 333/36 (2006.01)

C07C 237/24 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2010 E 10712442 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2414323**

54 Título: **Derivados de aminociclobutano o aminociclobuteno, su método de preparación y su utilización como productos médicos**

30 Prioridad:

03.04.2009 FR 0952196
28.09.2009 US 246446 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2013

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

CUISIAT, STÉPHANE;
NEWMAN-TANCREDI, ADRIAN;
VITTON, OLIVIER y
VACHER, BERNARD

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 407 259 T3

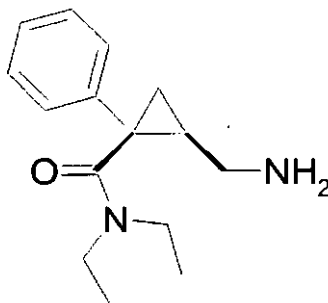
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminociclobutano o aminociclobuteno, su método de preparación y su utilización como productos médicos.

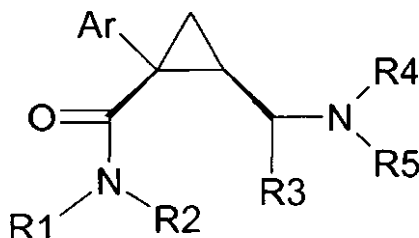
La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminociclobutano o aminociclobuteno, a su método de preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como productos médicos.

La técnica anterior está representada por milnaciprán (cis-(±)-N,N-dietil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclopropanocarboxamida: Índice de Merck Index, 12^a Edición, nº 6281) que satisface la siguiente fórmula:



se usa en numerosos países para tratar la depresión (CNS Drugs 2008, 22, 587), y está aceptado en los Estados Unidos de América para el tratamiento del síndrome de la fibromialgia. También, en la patente US nº 6.992.110 y el documento WO 2003039598 (Cypress Bioscience, Inc.) el milnaciprán se reivindica igualmente para su uso en el tratamiento del dolor y síndrome de la fatiga crónica.

Desde el descubrimiento de milnaciprán, se han descrito numerosos análogos del mismo en la bibliografía. Globalmente, los derivados en consideración satisfacen la siguiente fórmula genérica:

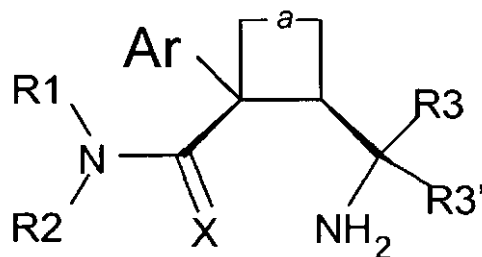


Como ejemplos de modificaciones estructurales realizadas en la cadena principal de milnaciprán, se pueden citar los siguientes trabajos: Bonnaud et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 78; Asahi Kasei Kogyo K. K., documento WO 9522521; Shuto et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2964; Shuto et al., J. Med. Chem. 1996, 61, 915; Shuto et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 4844; Shuto et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3507; Perez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3423; Shuto et al., Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1777; Shuto et al., Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3829; Shuto et al., Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 966; Shuto et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 5326; Collegium Pharmaceutical, Inc., documento WO 2004039320; Shuto et al., Biorg. Med. Chem. 2008, 16, 8875; Hansen et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2834; Chen et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1346; Chen et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3230; Chen et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3328; Chen et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 7265.

Al igual que milnaciprán, estos derivados se comportan generalmente como inhibidores múltiples de sitios de recaptación de monoaminas (Expert Opin. Investig. Drugs 2007, 16, 1365); la actividad relativa de los productos en consideración en los diferentes sitios varía con relación al tipo de los grupos Ar y R1-R5.

Desde el punto de vista estructural, los compuestos de la invención difieren de milnaciprán, y sus productos derivados, a través del tamaño del ciclo de carbono y la posible incorporación del doble enlace en este ciclo. Estas modificaciones estructurales tienen repercusiones importantes sobre la actividad farmacológica de los productos de la invención. Teniendo esto en cuenta, los compuestos de fórmula (I) se apartan por sí mismos de milnaciprán y sus compuestos derivados, no sólo mediante su estructura química sino también mediante sus propiedades farmacológicas.

Los compuestos de la presente invención son de la fórmula general (1):



Fórmula 1

en la que:

- 5
- a- es un enlace sencillo o un doble enlace
 - Ar es un grupo aromático, sustituido o no sustituido,
 - R1 y R2 son cada uno independientemente o juntos:
- 10
- un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido; los grupos R1 y R2 también pueden formar un heterociclo,
 - R3 y R3' son, independientemente o juntos, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆;
 - X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.
- 15

El término "alquilo" de C₁-C₆ designa cadenas hidrocarbonadas alifáticas, lineales o ramificadas, saturadas o no saturadas, y comprende el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

20

El término "alcoxi" de C₁-C₆ designa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, por ejemplo un radical metoxi, un radical etoxi, un radical propoxi, un radical butoxi, un radical pentoxi o un radical hexoxi.

25

El término "halógeno" designa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "aromático" designa:

- 30
- un hidrocarburo aromático que puede ser monocíclico, tal como fenilo por ejemplo, o bicíclico, tal como naftilo por ejemplo,
 - o un radical heteroaromático que corresponde a un hidrocarburo aromático tal como se define antes, en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo tal como nitrógeno por ejemplo, u oxígeno o azufre, incluyendo aquellos que se pueden citar piridina, pirimidina, imidazol, indol, furano o tiofeno por ejemplo, y en particular tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y piridin-3-ilo.
- 35

El término "heterociclo" designa un monociclo estable que contiene 5 a 7 átomos, o un biciclo estable que contiene 8 a 11 átomos, siendo posiblemente saturado o no saturado, y que consiste en átomos de carbono y en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre, y que contiene al menos un átomo de nitrógeno. También se incluyen en la definición de biciclo los heterociclos monocíclicos condensados con un núcleo bencénico. Como ejemplos, se puede hacer mención de pirrolidina, indolina y tetrahidroisoquinolina.

40

El término "sales farmacéuticamente aceptables" designan por ejemplo: fumarato, maleato, hidrocioruro, y todas las demás sales recomendadas en: Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use; Stahl, P. H., Wermuth, C. G. Eds.; Wiley-VCH, 2002.

45

Según una forma de realización de la invención, si el grupo aromático Ar está sustituido en los compuestos de fórmula general (1), el sustituyente o sustituyentes son: uno o más átomos de halógeno, o uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o un grupo ciano.

50

Según una forma de realización de la invención, si el grupo R1 y/o R2 son un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido, el sustituyente es un átomo de halógeno.

55 Según la invención, los compuestos de fórmula (1) son aquellos en los que Ar es:

- un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano,
- 5 - o un grupo naftilo sustituido o no sustituido con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano,
- o un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano.

10 Según una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (1) son aquellos en los que Ar es:

- un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos átomos de halógeno, o con uno o dos grupos metilo, o con uno o dos grupos metoxi, o con un grupo ciano,
- 15 - o un grupo naftilen-2-ilo,
- o un grupo heteroaromático seleccionado del grupo que consiste en: tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y piridin-3-ilo.

20 Según la invención, los compuestos de fórmula (1) son aquellos en los que R1 y R2 son, independientemente o juntos:

- un grupo alquilo de C₁-C₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, opcionalmente sustituido con un átomo de flúor,
- 25 - o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en: pirrolidina, indolina, y tetrahidroisoquinolina.

30 Entre los compuestos de fórmula general (1) que aparecen bajo la presente invención, una clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de fórmula general (1) en la que R3 y R3' representan juntos un átomo de hidrógeno, o independientemente un grupo metilo o etilo y un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (1) que aparecen bajo la presente invención, una clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de fórmula general (1) en la que X es un átomo de oxígeno.

35 Entre los compuestos de fórmula general (1) que aparecen bajo la presente invención, una clase de compuestos corresponde a los compuestos de fórmula general (1) en la que X es un átomo de oxígeno y R3 y R3' son un átomo de hidrógeno.

40 La invención también se extiende a las sales de los compuestos de fórmula (1) con ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables, y a los enantiómeros de los compuestos de fórmula (1). La invención también comprende las formas tautómeras de los compuestos de fórmula general (1).

45 Los compuestos de la invención comprenden al menos dos átomos de carbono asimétricos y pueden ser obtenidos por lo tanto en forma de mezclas racémicas o enantiómeros. La invención no sólo se refiere a cada enantiómero puro, es decir, asociado con menos de 5% del otro enantiómero, sino también a la mezcla de enantiómeros en todas las proporciones. Los compuestos de la invención se pueden utilizar por lo tanto como enantiómero puro o como mezclas racémicas o no racémicas de enantiómeros.

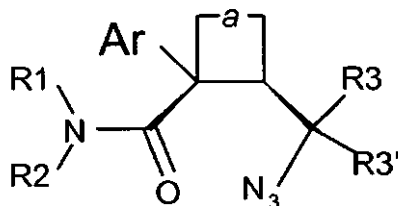
Más específicamente, la invención se refiere a las mezclas y a los enantiómeros puros de los siguientes productos:

- *cis-N,N*-Dietil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutenocarboxamida
- 55 - *cis-N,N*-Dietil-(1-(tiofen-2-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(tiofen-3-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(piridin-3-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 60 - *cis-N,N*-Dietil-(1-(naftalen-2-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(2-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 65 - *cis-N,N*-Dietil-(1-(2-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida

- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 5 - cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-metoxifenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 10 - cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3,4-diclorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3,4-difluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 15 - cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3,4-metilendioxfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-1-Indolin-1-il-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-1-Indolin-1-il-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 20 - cis-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 25 - cis-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 30 - cis-*N,N*-Dialil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Dialil-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 35 - cis-*N,N*-Dialil-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Dialil-2-il-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Dialil-2-il-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- 40 - cis-*N,N*-Diethyl-(1-fenil-2-aminoetil)-ciclobutanocarboxamida
- cis-*N,N*-Diethyl-(1-(3-clorofenil)-2-aminoetil)-ciclobutanocarboxamida
- 45 - cis-*N,N*-Diethyl-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanotiocarboxamida

Método de síntesis:

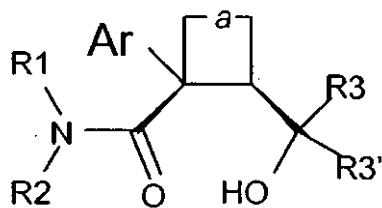
- 50 La invención comprende asimismo al método para preparar derivados de fórmula general (1).
 Los derivados de fórmula general (1) se pueden obtener a partir de un derivado de fórmula (2)



Fórmula 2

- 55 aplicando un método similar al método descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 915. En los compuestos de fórmula (2), los grupos Ar, R1, R2, R3, R3' y (-a-) tienen el mismo significado que para el derivado de fórmula (1).

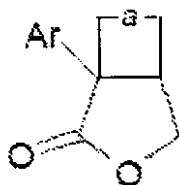
El propio compuesto de fórmula (2) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (3):



Fórmula 3

5 aplicando un método convencional en química orgánica tal como se describe por ejemplo en: J. Med Chem. 1980, 23, 1142; Chem. Ber. 1985, 118, 2266; J. Org. Chem. 2003, 68, 9348; J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4762. En los compuestos de fórmula (3), los grupos Ar, R1, R2, R3, R3' y (-a-) tienen el mismo significado que para el compuesto de fórmula (1).

10 El compuesto de fórmula (3) se puede sintetizar a su vez a partir de la lactona de fórmula (4).



Fórmula 4

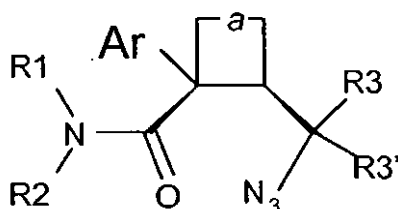
15 en la que Ar y (-a-) tienen el mismo significado que para el derivado de fórmula (1). La apertura de las lactonas mediante una amina es una reacción bien conocida para los expertos en la materia y muy descrita en la bibliografía: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 605; J. Org. Chem. 2005, 70, 9798. El compuesto de fórmula 4, en el que Ar es un grupo fenilo y (-a-) representa un enlace sencillo es conocido [59664-87-8], y su preparación se da a conocer en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 520. El derivado de fórmula (4), en la que Ar es un grupo fenilo y (-a-) representa un doble enlace es también conocido [38029-37-7], así como su preparación, véanse Chem. Lett. 1972, 807 y Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 520. Por analogía, los derivados de fórmula (4) se pueden preparar mediante cicloadición [2 + 2] usando un método convencional en química orgánica y bien conocido por los expertos en la materia.

20 Los compuestos de fórmula 1 en los que X = S se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula 1 correspondiente con X = O mediante protección de la función de amina primaria y después mediante reacción con un tioanhídrido siguiendo el método descrito en J. Chem. Res. 2004, 474.

25 Un enantiómero particular de los compuestos de fórmula (1) se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica o de una mezcla enriquecida con uno de los enantiómeros en la etapa más apropiada de la síntesis.

30 Otro aspecto de la invención comprende nuevos productos intermedios de síntesis que se usan en el método para preparar los compuestos de fórmula (1) descritos anteriormente.

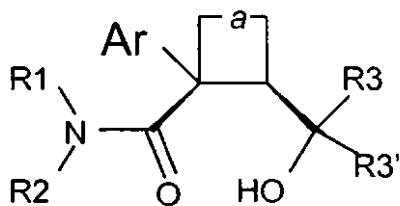
Principalmente se refiere al producto intermedio de síntesis de fórmula (2):



Fórmula 2

35 en la que (-a-), Ar, R1, R2, R3 y R3' son tal como se definen anteriormente, usado para la preparación de compuestos de fórmula general (1).

40 También se refiere al producto intermedio de fórmula (3):



Fórmula 3

en la que (-a-), Ar, R1, R2, R3 y R3' son tal como se definen previamente, usado para la preparación de compuestos de fórmula general (2).

5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran de manera no limitativa la invención.

10 En los ejemplos y ejemplos de referencia a continuación:

- (i) la progresión de las reacciones se monitoriza mediante cromatografía de capa fina TLC, y por lo tanto los tiempos de reacción sólo se mencionan a título de indicación;
- 15 (ii) diferentes formas cristalinas pueden proporcionar diferentes puntos de fusión, los puntos de fusión proporcionados en la presente solicitud son aquellos de los productos preparados siguiendo el método descrito, y no están corregidos;
- 20 (iii) la estructura de los productos obtenidos según la invención se confirma mediante los espectros de resonancia magnética nuclear RMN y análisis centesimal, la pureza de los productos finales se verifica mediante TLC, la pureza enantiomérica de los productos intermedios de reacción y de los productos finales se determina mediante HPLC de fase quiral;
- 25 (iv) los espectros de RMN se dan en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano. La multiplicidad de las señales se indica mediante: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; l, grande;
- 30 (v) los diferentes símbolos de las unidades tienen su significado habitual: μg (microgramo); mg (miligramo); g (gramo); ml (mililitro); mA (miliamperio); $^{\circ}\text{C}$ (grado Celsius); mmol (milimol); nmol (nanomol); cm (centímetro); nm (nanometro); min. (minuto); s (segundo), Hz (hercio); $[\alpha]$ (rotación específica medida a 589 nm, 25°C y a una concentración c, en la presente invención la dimensión $\text{grad cm}^2 \text{g}^{-1}$ está siempre implícita); las presiones se proporcionan en milibares (mb);
- 35 (vi) las abreviaturas tienen el siguiente significado: p.f. (punto de fusión);
- (vii) mediante "temperatura ambiente" se hace referencia a una temperatura de entre 20°C y 25°C .

Ejemplo 1: (\pm)-cis-N,N-dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a)

40 Etapa 1: (\pm)-cis-N,N-dietil(1-fenil-2-hidroximetil)-ciclobutanocarboxamida (3a)

En un matraz de tres bocas, en una atmósfera de nitrógeno, colóquense 1,6 eq. de dietilamina y THF. Enfríese la mezcla hasta 0°C , y añádanse 1,6 eq. de BuLi gota a gota. Agítase la mezcla 5 min. a 0°C , y después enfríese hasta -78°C . A continuación, añádase lactona (1 eq.) gota a gota en disolución en THF (concentración final con respecto a la lactona = 0,25 moles/l). Agítase la mezcla a -78°C durante 2 h. Devuélvase hasta 5°C , seguido de hidrólisis del medio de reacción con disolución saturada de NH_4Cl . Dilúyase la mezcla de reacción con H_2O , y después extráigase con acetato de etilo. Séquese la fase orgánica sobre MgSO_4 , fíltrese y concéntrese. Purifíquese el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/acetato de etilo, 1:1). El producto del título se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 83%).

50

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,66 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,54 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 5,26 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,44 (d, 2H).

55 Etapa 2: (\pm)-cis-N,N-dietil(1-fenil-2-azidometil)-ciclobutanocarboxamida (2a)

Añádase 1 eq. de alcohol (2a) y DMF. Enfríese la mezcla hasta 0°C , y añádase en el siguiente orden: 18 eq. de NaN_3 , 3 eq. de CBr_4 y 3 eq. de PPh_3 . Agítase la mezcla de reacción 5 min. a 0°C , y después devuélvase a la

temperatura ambiente. Agítase durante 4 h, después dilúyase el medio de reacción con H₂O, y extráigase con acetato de etilo. Séquese la fase orgánica sobre MgSO₄, fíltrese y concéntrese. Purifíquese el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/acetato de etilo, 9:1). El producto del título se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 84%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,36 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,70-1,77 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H).

10 Etapa 3: (±)-*cis-N,N*-dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a)

10 Añádase 1 eq. de azida (2a) y el metanol. Desgasifíquese la disolución durante 30 min. con nitrógeno, y después añádase Pd/C (10% en peso). Púrguese el sistema (ciclo vacío/gas H₂) e hidrógenese la mezcla bajo una presión de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente con agitación. Púrguese el medio de reacción con nitrógeno, elimínese el catalizador mediante filtración, y evapórese el disolvente. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 70%).

15 C₁₆H₂₄N₂O

20 p.f.: 95°C

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,27 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 1H), 2,16 (c, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,84-3,00 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,24 (q, 1H), 3,50 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 4H).

25 % teórico C 73,91, H 9,30, N 10,78

25 % encontrado C 73,95, H 9,28, N 10,75.

30 La salificación del compuesto (1a) con ácido oxálico conduce a la obtención del oxalato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

30 C₁₆H₂₄N₂O.C₂H₂O₄ p.f.: 175°C

35 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz) δ: 0,33 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 1,70 (t, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,76-3,04 (m, 7H), 3,33 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,35-7,43 (m, 4H).

35 % teórico C 61,70, H 7,48, N 7,99

35 % encontrado C 61,74, H 7,56, N 8,12.

40 Ejemplo 2: (+)-*cis-N,N*-dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a1)

45 Los enantiómeros de (±)-*cis-N,N*-dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a) se separan mediante cromatografía de fase quiral (Chiralpack IC) usando como disolvente eluyente una mezcla de acetonitrilo-etanol-butilamina (90:10:0.1).

45 (+)-*cis-N,N*-Dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a1), [α]_D = + 0,84°

50 La salificación del compuesto (1a1) con ácido oxálico conduce a la obtención del oxalato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

50 p.f.: 170°C

[α]_D = -22,7°.

55 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz) δ: 0,44 (t, 3H), 0,98 (t, 3H), 1,68 (m, 1H), 2,08 (c, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,76-2,92 (m, 4H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,15 (dd, 1H), 3,28-3,36 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 8,00 (s, 2H).

55 % teórico C 61,70, H 7,48, N 7,99

60 % encontrado C 61,85, H 7,22, N 7,77.

60 Ejemplo 3: (-)-*cis-N,N*-dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a2)

65 (-)-*cis-N,N*-Dietil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1a1), [α]_D = - 0,84°

La salificación del compuesto (1a1) con ácido oxálico conduce a la obtención del oxalato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

p.f.: 170°C

[α]D = +21,7°.

% teórico C 61,70, H 7,48, N 7,99

% encontrado C 60,62, H 7,37, N 7,83.

Ejemplo 4: (\pm)-cis-1-indolinil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1b)

Etapa 1: (\pm)-cis-1-indolinil-(1-fenil-2-hidroximetil)-ciclobutanocarboxamida (3b)

Este compuesto se obtiene siguiendo las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del producto intermedio (3a) sustituyendo dietilamina por indolina. El compuesto del título (3b) se obtiene después de la cristalización en éter isopropílico (rendimiento = 52%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,57-1,14 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,66-2,94 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,27 (d, 1H).

Etapa 2: (\pm)-1-indolinil-(1-fenil-2-azidometil)-ciclobutanocarboxamida (2b)

Siguiendo las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del producto intermedio (2a), el compuesto del título (2b) se obtiene después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/acetato de etilo, 95:5); rendimiento = 99%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,77-1,84 (m, 1H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,03-3,06 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 8,28 (d, 1H).

Etapa 3: (\pm)-1-indolinil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1b)

Siguiendo las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), el compuesto del título (1b) se obtiene después de la purificación por cromatografía ultrarrápida. La salificación del compuesto (1b) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

C₂₀H₂₂N₂O.C₄H₄O₄

p.f.: 156°C

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 1,75 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 19,6, 8,8 Hz, 1H), 2,24 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,87-3,09 (m, 6 Hz), 3,22 (dd, J = 12, 4,4 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 9,6, 9,2 Hz, 1H), 3,41-3,48 (m, 2H), 6,4 (s, 2H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 4H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

% Teórico C 68,23, H 6,20, N 6,63

% Encontrado C 68,05, H 6,41, N 6,64.

Ejemplo 5: (\pm)-cis-1-tetrahydroquinolin-2-il-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1c)

Siguiendo las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1c). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

C₂₁H₂₄N₂O.C₄H₄O₄

p.f.: 159°C

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 1,71-1,74 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,85 (m, 1 Hz), 2,95-3,11 (m, 3H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,6-3,71 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,41 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,41-7,434 (m, 3H).

% Teórico C 68,79, H 6,47, N 6,42

% Encontrado C 68,57, H 6,48, N 6,46.

5

Ejemplo 6: (±)-cis-N-etil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1d)

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1d). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del hemifumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

10

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_2$

p.f.: 174°C

15

RMN 1H (400 MHz, d_6 DMSO): 0,95 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,68 (dt, J = 18,4, 9 Hz, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 14, 6,8 Hz, 2H), 3,19-3,22 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,79 (s, 1H).

20

% Teórico C 66,18, H 7,55, N 9,65

% Encontrado C 65,74, H 7,56, N 9,21.

Ejemplo 7: (±)-cis-N,N-dialil(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1e)

25

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para el compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1e). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

30

$C_{18}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4$

p.f.: 95°C

35

RMN 1H (400 MHz, d_6 DMSO): 1,68-1,73 (m, 1H), 2,04 (dt, J = 19,6, 8,8 Hz, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 20,4, 9,2 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 16, 6,8 Hz, 1H), 3,46-3,56 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 3H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H).

40

% Teórico C 65,98, H 7,05, N 7,00

% Encontrado C 66,28, H 6,91, N 6,89.

Ejemplo 8: (±)-cis-N,N-dietil(1-(tiofen-2-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1f)

45 Siguiendo las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1f). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

50

$C_{14}H_{22}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$

p.f.: 140°C

55

RMN 1H (400 MHz, d_6 DMSO): 0,59 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,74 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,86-3,13 (m, 7H), 3,31-3,45 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 7,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

60

% Teórico C 56,53, H 6,85, N 7,32, S 8,38

% Encontrado C 56,46, H 6,81, N 7,22, S 8,05.

Ejemplo 9: (±)-cis-N,N-dietil(1-(tiofen-3-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1g)

65 Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1g). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 159°C

5 RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,49 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,69 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,83-3,18 (m, 7H), 3,31-3,45 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 4,4, 2,8 Hz, 1H).

10 % Teórico C 56,33, H 6,85, N 7,32, S 8,38

% Encontrado C 56,72, H 6,86, N 7,43, S 8,34.

Ejemplo 10: (±)-cis-N,N-dietil(1-(2-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1h)

15 Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1h). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



20 p.f.: 170°C

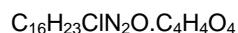
25 RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,07 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,97 (dt, J = 9,2, 7,6 Hz, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 2,91-3,06 (m, 3H), 3,22-3,45 (m, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

30 % Teórico C 56,35, H 6,23, N 5,97

% Encontrado C 57,61, H 6,35, N 6,26.

Ejemplo 11: (±)-cis-N,N-dietil(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1i)

35 Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1i). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



40 p.f.: 160°C

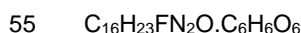
45 RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,44 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,69 (t, J = 10 Hz, 1H), 2,04 (dt, J = 18,1 Hz, 1H), 2,13-2,17 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,89-2,93 (m, 3H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,3-3,37 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

50 % Teórico C 58,46, H 6,62, N 6,82

% Encontrado C 59,04, H 6,60, N 6,73.

Ejemplo 12: (±)-cis-N,N-dietil(1-(4-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1j)

55 Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1j). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del difumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 183°C

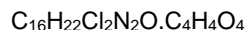
60 RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 2,08 (dt, J = 17,6, 6,4 Hz, 1H), 2,08-2,1 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 4H), 2,96-3,16 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 3,28-3,45 (m, 1H), 6,57 (s, 4H), 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H).

65 % Teórico C 56,47, H 6,12, N 5,49

% Encontrado C 56,61, H 6,81, N 7,29.

Ejemplo 13: (±)-cis-*N,N*-dietil(1-(2,3-diclorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1k)

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1k). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 184°C

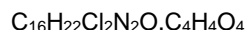
RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,09 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,90-3,05 (m; 3H), 3,22-3,39 (m, 3H), 6,45 (s, 2H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H).

% Teórico C 53,94, H 5,88, N 6,29

% Encontrado C 54,28, H 5,85, N 6,24.

Ejemplo 14: (±)-cis-*N,N*-dietil(1-(3,4-diclorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1l)

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1l). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 182°C

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,51 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67 (t, J = 10 Hz, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,78-2,95 (m, 5H), 3,03-3,11 (m, 3H), 3,33-3,37 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,41 Hz, 1H).

% Teórico C 53,94, H 5,88, N 6,29

% Encontrado C 54,05, H 5,90, N 6,17.

Ejemplo 15: (±)-cis-*N,N*-dietil(1-(3-metoxifenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1m)

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1m). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 130°C

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,70 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,86-3,09 (m, 6H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

% Teórico C 62,05, H 7,44, N 6,89

% Encontrado C 61,77, H 7,23, N 6,71.

Ejemplo 16: (±)-cis-*N,N*-dietil(1-(3,4-metilenedioxifenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida (1n)

Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1n). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.



p.f.: 197°C

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,51 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,66 (t, J = 10 Hz 1H), 1,99 (dt, J = 18, 8,8 Hz, 1H), 2,10-2,14 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 5H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,32-3,45 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,44 (s, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

5 % Teórico C 59,99, H 6,71, N 6,66

% Encontrado C 60,00, H 6,76, N 6,59.

Ejemplo 17: (±)-cis-N,N-dietil(1-fenil-2-aminoetil)-ciclobutanocarboxamida (1o)

10 Aplicando las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la síntesis del compuesto (1a), se obtiene el compuesto del título (1o). La salificación del compuesto (1c) con ácido fumárico conduce a la obtención del fumarato del compuesto del título en forma de cristales blancos.

15 C₁₇H₂₆N₂O.C₄H₄O₄

p.f.: 178°C

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): 0,51 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,78-1,80 (m, 1H), 2,06 (dt, J = 21,2, 9,2 Hz, 1H), 2,49-2,51 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 6,8Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 7,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 4H).

% Teórico C 64,60, H 7,74, N 7,17

25 % Encontrado C 64,66, H 7,67, N 7,02.

Ensayos biológicos:

1) Evaluación de la actividad analgésica:

30 La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (1) y de milnaciprán, escogido como compuesto de referencia, se determinó usando un modelo de dolor convencional en el que se inyecta formaldehído para provocar una sensación dolorosa en animales (Eur. J. Pharmacol. 2001, 421, 109).

35 Protocolo:

Las ratas (ratas macho Sprague Dawley (ICO: OFA SD [IOPS], Iffa Credo, Francia) se colocan en jaulas de observación en plexiglás sobre un espejo inclinado para facilitar la observación de sus patas traseras. Después de 30 minutos de aclimatación, a los animales se les da una inyección de formaldehído diluido hasta 2,5% en la superficie plantar de la pata trasera derecha. La inyección de formaldehído produce respuestas de comportamiento que se producen en dos fases:

- una fase temprana, 0 a 5 min. tras la inyección de formaldehído, que corresponde a la estimulación de los receptores especializados en la transmisión de estímulos nociceptivos.
- Una fase tardía que se produce entre 20 y 30 min. después de la inyección. Esta fase corresponde a la estimulación de receptores mediante mediadores inflamatorios y/o a hiperexcitabilidad del asta dorsal inducida durante la primera fase. Por lo tanto, esta última fase implica sensibilización central y provoca dolor más representativo de dolor neuropático en comparación con el dolor que se produce durante la primera fase. Teniendo esto en cuenta, sólo los resultados obtenidos en esta última fase se consideran en la presente solicitud.

Para estudiar los compuestos de la invención, se seleccionaron dos expresiones de comportamiento doloroso (lamida de la pata, elevación de la pata inyectada), y se seleccionó como período de observación el período que corresponde a la fase tardía (es decir, 22,5-27,5 min.). Durante esta fase de 5 min., los animales se observaron cada 30 s y se registraron los siguientes comportamientos: lamida o no lamida de la pata trasera inyectada, y elevación o no de la pata trasera inyectada. Diez observaciones proporcionan una puntuación máxima de 10 para cada parámetro. Los productos de la invención se administran vía una ruta intraperitoneal 15 min. antes de la inyección de formaldehído.

60 Resultados:

En el ensayo del formaldehído, el compuesto de fórmula (1a), que representa los compuestos de la invención, tiene una actividad analgésica notable. El compuesto de fórmula (1a) reduce significativamente tanto la elevación de la pata como la lamida de la pata, que se produce durante la fase tardía del ensayo. La ventaja del compuesto de

fórmula (1a) en comparación con milnaciprán se puede observar claramente cuando se compara la amplitud de los efectos observados con una dosis de 40 mg/Kg.

Compuesto	Puntuación de elevación de la pata observada a 40 mg/Kg	Puntuación de lamida de la pata observada a 40 mg/Kg
1 ^a	3,7 ± 1,1	1,0 ± 0,4
milnaciprán	6,3 ± 1,4	2,0 ± 0,8

5 Para ambos parámetros, el compuesto (1a) demuestra ser más eficaz que milnaciprán, en particular con respecto a la elevación de la pata, para el cual la diferencia con milnaciprán es estadísticamente significativa.

10 Para resumir, a una dosis de 40 mg/Kg administrada vía ruta intraperitoneal (ip), el compuesto (1a), que representa los compuestos de fórmula (1), produce una mayor analgesia que la producida por milnaciprán en un modelo de dolor agudo.

2) Evaluación de la actividad antiestrés/ansiolítica:

15 La actividad antiestrés/ansiolítica se determinó en un modelo convencional usando vocalizaciones ultrasónicas (USVs) emitidas por una rata adulta cuando se somete a estrés (Eur. J. Pharmacol. 2003, 463, 133).

Protocolo:

20 Los experimentos se llevaron a cabo en jaulas operativas estándar (250 x 320 x 250 mm) aisladas del ruido y de la luz. El suelo de las jaulas estaba cubierto con una rejilla de acero inoxidable y conectada a un generador de descarga eléctrica que suministra una intensidad fija de 0,4 mA. El dispositivo está provisto en una de sus paredes con una fuente de luz (2 lux). Para registrar las vocalizaciones ultrasónicas se usó el sistema ULTRAVOX (Noldus, Wageningen, Países Bajos) a una frecuencia definida por un detector de ultrasonidos, una caja de filtro de audio y un software de adquisición. Para este experimento, la frecuencia de captura se ajustó a 22 kHz. El software permite el registro de todas las vocalizaciones de 22 kHz que duran un tiempo de más de 100 ms emitidas por los animales. El ensayo comienza con una sesión de aclimatación de 11 min. 25 s, durante la cual los animales se colocan individualmente en el dispositivo operativo sin ser sometidos a condicionamiento (ni luz ni descarga eléctrica).

30 Durante una segunda fase, los animales se someten a una fase de condicionamiento de 3 sesiones dadas a lo largo de 3 días consecutivos. Cada sesión consiste en un período de descarga previa de 160 s, seguido de 15 repeticiones de estímulo condicionado (CS)/estímulo no condicionado (UCS); es decir, que se aplica una descarga inevitable de 0,4 mA (UCS) que dura 1 s en el último segundo de la presentación de la señal de luz (tiempo total 5 s). Cada par CS/UCS se separa por un intervalo entre ensayos de 30 s. Durante la fase de ensayo, se usan las mismas condiciones que durante la fase de condicionamiento, con la diferencia de que no se suministran descargas eléctricas 15 veces. Aquí se aplica un único par CS/UCS al comienzo de una sesión, después de un período de descarga previa de 160 s. A continuación, sólo se mantiene la señal de luz. El primer día del ensayo se usa para seleccionar aquellas ratas que emiten USVs que duran 100 s o más (los animales que no alcanzaron este criterio establecido se excluyeron por lo tanto del estudio).

40 A las ratas seleccionadas se les administra una inyección subcutánea (volumen 10 ml/kg) de disolución salina fisiológica (grupo de control) o los productos a ensayar. Después se aíslan durante 30 min. antes de colocarlas en las jaulas operativas para el registro de USV.

45 Entre cada ensayo se proporciona un período de descanso de 48 h (período para la eliminación completa del producto inyectado).

Resultados:

50 En el ensayo de USV, el compuesto de fórmula (1a), que representa esta serie química, y milnaciprán tienen actividad antiestrés/ansiolítica equivalente.

Compuesto	Duración de USVs
	dosis significativa mínima (MSD mg/Kg)
1 ^a	10
milnaciprán	10

La dosis significativa mínima (MSD) necesaria para reducir la duración de las vocalizaciones ultrasónicas es la misma para ambos compuestos. Por resumir, el compuesto (1a), que representa compuestos que pertenecen a esta serie química, tiene propiedades antiestrés/ansiolíticas que son tan poderosas como aquellas de milnaciprán tras la administración vía la ruta intraperitoneal.

5

3) Evaluación de la actividad antidepresiva:

La actividad antidepresiva de los compuestos de la invención se evidenció mediante el ensayo de natación forzada en ratas (Eur. J. Pharmacol. 1978, 47, 379). Este modelo se usa ampliamente puesto que predice la actividad antidepresiva en el hombre.

10

Protocolo:

Las ratas (ratas macho Sprague Dawley (ICO: OFA SD [IOPS], Iffa Credo, Francia), se colocan en un cilindro (altura 45 cm y diámetro 20 cm) lleno de agua a $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ hasta una altura de 17 cm. Esta altura permite a las ratas nadar o flotar sin que sus patas toquen la parte inferior del cilindro. 24 h antes del día del ensayo, las ratas se colocan en el cilindro durante 15 min., después de los cuales ya no intentan escapar y permanecen inmóviles. En el día del ensayo, los animales se ponen nuevamente en el cilindro y se mide y monitoriza la duración de inmovilidad del animal usando un registro audiovisual durante 5 min. Los productos de la invención se administran vía la ruta ip 30 min. antes del ensayo. Una rata se considera inmóvil cuando permite a sí misma flotar y sólo hace pequeños movimientos para permanecer en la superficie.

15

20

Resultados:

El ensayo de natación forzada (Figura 1) muestra que el compuesto de fórmula (1a), que representa la serie, es capaz de disminuir significativamente la duración de la inmovilidad de los animales a una dosis de 40 mg/Kg tras la administración vía la ruta ip. Por comparación, la misma dosis de milnaciprán (40 mg/Kg) no tiene ningún efecto sobre la movilidad de los animales en estas condiciones de ensayo. Por resumir, el compuesto (1a), y los compuestos que pertenecen a esta serie química, tienen propiedades antiinmovilidad que representan actividad antidepresiva que son mucho mayores que aquellas de milnaciprán, tras una única administración.

25

30

Por lo tanto, los compuestos de la invención tienen un amplio espectro de actividades, es decir, ansiolítica, analgésica y antidepresiva. La actividad antiinmovilidad obtenida después de una única administración de los compuestos de fórmula (1) es hasta ahora inesperada ya que los inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como milnaciprán o citalopram, son sólo activos en las condiciones de este ensayo después de la administración repetida. Esta característica de los compuestos de fórmula (1) es ventajosa puesto que se podría traducir, en un paciente deprimido, como una reducción del tiempo de la acción antidepresiva y/o una respuesta mejorada al tratamiento, proporcionando por tanto un mejor servicio médico. A este respecto, es útil recordar que los antidepresivos que actualmente están disponibles clínicamente son sólo eficaces tras varias semanas de tratamiento, y el porcentaje de personas que responden al tratamiento sigue siendo mediocre (N. Engl. J. Med. 2006, 354, 1231; Lancet 2006, 367, 153).

35

40

La principal actividad antidepresiva observada con los productos de la invención también podría ser ventajosa para el tratamiento de dolor crónico. Efectivamente, se sabe que, además del componente sensorial (medido mediante los ensayos de dolor agudo), el componente emocional desempeña un papel importante en el dolor crónico. Puesto que los compuestos de la invención actúan en ambas dimensiones del dolor (es decir, sensorial y emocional), demostrarían estar particularmente bien adaptados para el tratamiento de dolor crónico.

45

Teniendo esto en cuenta, los compuestos de fórmula general (1) o una de sus sales terapéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros son potencialmente útiles como productos médicos, en particular en el tratamiento de algunas patologías tales como ansiedad, depresión, el tratamiento de dolor, principalmente dolor crónico, áreas en las que las necesidades terapéuticas no están totalmente satisfechas y para las cuales es muy deseable el descubrimiento de nuevos tratamientos.

50

Los compuestos de fórmula (1) o una de sus sales terapéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros también se podrían usar para el tratamiento de fibromialgia o trastornos eréctiles, tales como eyaculación precoz o impotencia sexual.

55

Composición farmacéutica:

60

Un objeto adicional de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas caracterizadas porque, como principio activo, contienen al menos un compuesto de fórmula (1) o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (1), asociado con un soporte farmacéutico inerte o con otros vehículos farmacéuticamente aceptables.

65

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser, como ejemplo, composiciones que se pueden administrar mediante la ruta oral, nasal, sublingual, rectal o parenteral. Como ejemplos de composiciones que se pueden administrar vía la ruta oral, se puede hacer mención a comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones o suspensiones orales. Las formulaciones adecuadas para la ruta escogida de administración son conocidas y se describen, por ejemplo, en: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995, Mack Publishing Company.

10 La dosis eficiente de un compuesto de la invención varía en relación con numerosos parámetros, tales como la ruta escogida de administración, el peso, edad, género, tipo de patología y sensibilidad del individuo que se debe tratar. En consecuencia, la dosis óptima se ha de determinar en relación a parámetros considerados pertinentes por un experto en la materia. Aunque las dosis eficientes de un compuesto de la invención pueden variar en grandes proporciones, las dosis diarias podrían oscilar entre 0,1 mg y 100 mg por Kg de peso corporal de la persona a tratar.

15 La administración de los compuestos de la invención se puede realizar vía la ruta oral, nasal, sublingual, rectal o parenteral. Como ejemplos no limitativos de formulación, se describe a continuación una preparación de los compuestos de la invención. Los ingredientes y otros que son terapéuticamente aceptables se pueden añadir en otras proporciones sin modificar el alcance de la invención. La expresión "principio activo" se refiere a un compuesto de fórmula (1), uno de sus enantiómeros o una sal de adición con un ácido mineral o ácido orgánico farmacéuticamente aceptable.

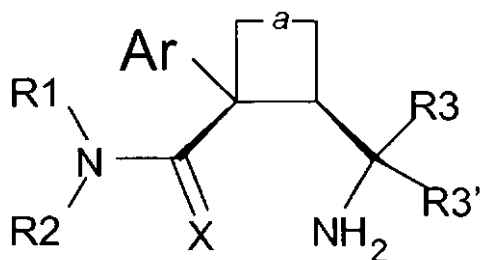
20

Fórmula para preparar 1000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg de principio activo:

Principio activo	10 g
Lactosa	100 g
Almidón de trigo	10 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (1)



Fórmula 1

5

en la que:

- a- es un enlace simple o un doble enlace
- Ar es un grupo aromático, sustituido o no sustituido,
- R1 y R2 son cada uno independientemente o juntos:
 - un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido; pudiendo los grupos R1 y R2 formar asimismo un heterociclo,
- R3 y R3' son cada uno independientemente o juntos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆;
- X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

20

y las sales de adición de los compuestos de fórmula general (1) con ácidos minerales o ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables.

25

2. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando Ar está sustituido, el sustituyente o sustituyentes son: uno o más átomos de halógeno, o uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o un grupo ciano.

30

3. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque cuando R1 y/o R2 son un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido, el sustituyente es: un átomo de halógeno.

35

4. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar es:

- un grupo fenilo, sustituido o no sustituido, con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano,
- o un grupo naftilo, sustituido o no sustituido, con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano,
- o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido con uno o más átomos de halógeno, o con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, o con uno o más grupos alcoxi de C₁-C₆, o con un grupo ciano.

40

5. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar es:

- un grupo fenilo, sustituido o no sustituido con uno o dos átomos de halógeno, o con uno o dos grupos metilo, o con uno o dos grupos metoxi, o con un grupo ciano,
- o un grupo naftilen-2-ilo,
- o un grupo heteroaromático seleccionado del grupo que consiste en: tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y piridin-3-ilo.

50

6. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R1 y R2 son cada uno, independientemente o juntos:

- un grupo alquilo de C₁-C₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, opcionalmente sustituido con un átomo de flúor,

55

- o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en: pirrolidina, indolina, y tetrahidroisoquinolina.

7. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R3 y R3' representan juntos un átomo de hidrógeno o independientemente un grupo metilo o etilo y un átomo de hidrógeno.

8. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es un átomo de oxígeno.

9. Compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de entre:

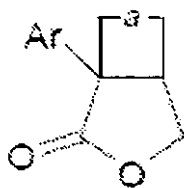
- *cis-N,N*-Dietil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutenocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(tiofen-2-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(tiofen-3-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(piridin-3-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(naftalen-2-il)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(2-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(2-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3-metoxifenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3,4-diclorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3,4-difluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dietil-(1-(3,4-metilendioxfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Indolin-1-il-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Indolin-1-il-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis*-1-Tetrahidroquinolin-2-il-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dialil-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dialil-(1-(3-fluorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dialil-(1-(3-clorofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dialil-2-il-(1-(3-cianofenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida
- *cis-N,N*-Dialil-2-il-(1-(3-metilfenil)-2-aminometil)-ciclobutanocarboxamida

- cis-*N,N*-Dietyl-(1-fenil-2-aminoetil)-ciclobutanocarboxamida
 - cis-*N,N*-Dietyl-(1-(3-clorofenil)-2-aminoetil)-ciclobutanocarboxamida
- 5
- cis-*N,N*-Dietyl-(1-fenil-2-aminometil)-ciclobutanotiocarboxamida

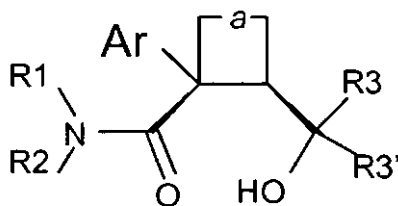
10. Enantiómeros de los compuestos de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Método para preparar los compuestos de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula R₁R₂NH en un compuesto de fórmula (4) para proporcionar el compuesto de fórmula (3), que se convierte a continuación en la azida de fórmula (2) que, por reducción, proporciona el compuesto de fórmula (1) en el que (-a-), Ar, R₁, R₂, R₃ y R₃' son tal como se definen en la reivindicación 1, y X es un átomo de oxígeno, obteniéndose los compuestos de fórmula (1) con X=S tras una etapa adicional para proteger la amina primaria seguida de la reacción con un tioanhídrido.

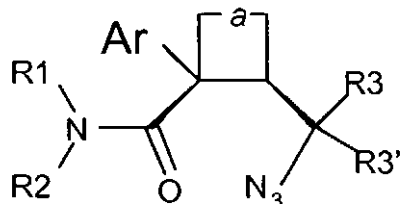
15



Fórmula 4



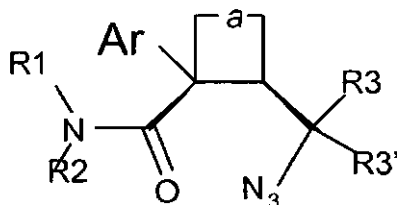
Fórmula 3



Fórmula 2

20

12. Productos intermedios de síntesis de fórmula (2):

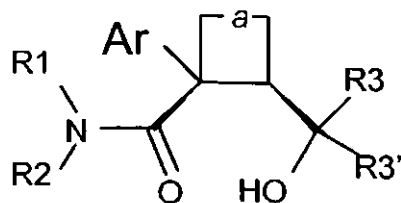


Fórmula 2

25

en la que (-a-), Ar, R₁, R₂, R₃ y R₃' son como se definen en la reivindicación 1, usados para preparar los compuestos de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. Productos intermedios de síntesis de fórmula (3):



Fórmula 3

en la que (-a-), Ar, R1, R2, R3 y R3' son tales como se definen en la reivindicación 1, usados para la preparación de los compuestos de fórmula general (2) según la reivindicación 12.

- 5
14. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 1 a 10, para su utilización como medicamento.
15. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 14, como medicamento útil para el tratamiento de la ansiedad.
- 10
16. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 14, como medicamento útil para el tratamiento de la depresión.
17. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 14, como medicamento útil para el tratamiento del dolor.
- 15
18. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 14, como medicamento útil para el tratamiento de la fibromialgia.
- 20
19. Compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 14, como medicamento útil para el tratamiento de trastornos eréctiles tales como la eyaculación precoz o la impotencia sexual.
- 25
20. Composición farmacéutica, caracterizada porque, como principio activo, contiene al menos un compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable asociados con un portador farmacéutico inerte u otros vehículos farmacéuticamente aceptables.

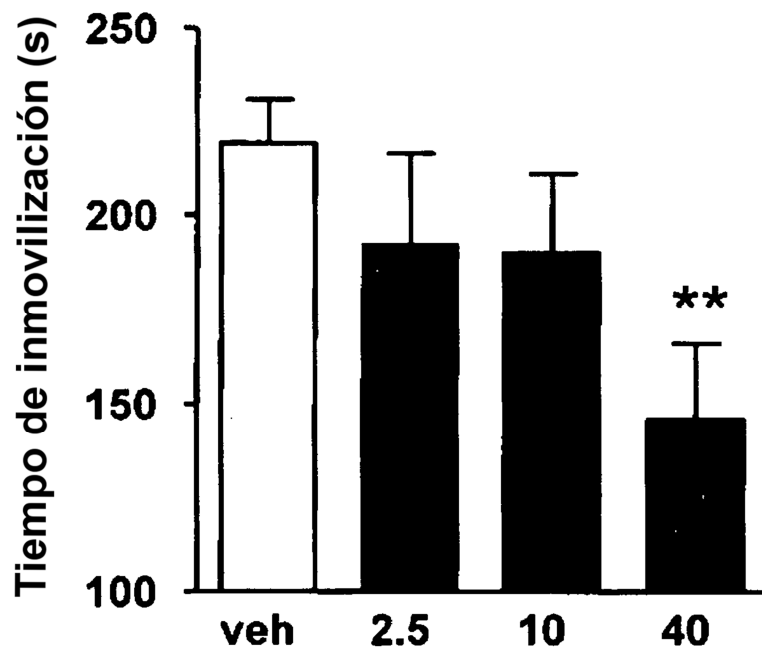


FIGURA 1