

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 008**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 205/04</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01) <b>A61P 11/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01) <b>A61P 13/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 17/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01) <b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/02</b>	(2006.01) <b>A61P 37/08</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 12166546 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2484664**

54 Título: **Derivado de éster de ácido amino-1-carboxílico cíclico y composición farmacéutica que contiene el mismo**

30 Prioridad:

**07.05.2008 JP 2008121701**

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

**05.12.2013**

73 Titular/es:

**DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.  
(100.0%)  
6-8, Dosho-machi 2-chome Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**TSUZUKI, YASUNORI;  
MORIE, TOSHIYA;  
NAKAMURA, TAKANORI;  
SHIMIZU, ISAO y  
MIYAUCHI, MASANORI**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 433 008 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

Derivado de éster de ácido amino-1-carboxílico cíclico y composición farmacéutica que contiene el mismo

5 **Campo técnico**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a un derivado de éster de ácido amino-1-carboxílico cíclico útil como fármaco terapéutico para dolor e inflamación, y más particularmente, a un derivado de éster de ácido amino-1-carboxílico cíclico que tiene un grupo bencilcarbamoilo 3,4-disustituido en el ciclo y a una composición farmacéutica que contiene el mismo.

**Antecedentes de la técnica**

15 **[0002]** Actualmente, se usan principalmente como analgésicos narcóticos tales como morfina y analgésicos no narcóticos tales como AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Sin embargo, los analgésicos narcóticos expresan tolerancia, adicción u otros efectos secundarios graves, y el uso de los mismos está por ello fuertemente limitado. Tampoco los AINE son eficaces para dolor grave y plantean los problemas adicionales de causar trastorno del tracto gastrointestinal superior y trastorno hepático a alta dosis cuando se administran durante un periodo prolongado de tiempo. Por estas razones, se demandan analgésicos con un efecto analgésico mayor y menos reacciones adversas. Adicionalmente, no se ha encontrado todavía un analgésico altamente satisfactorio para dolores neuropáticos tales como dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor polineuropático por VIH y se espera también desarrollar fármacos terapéuticos eficaces contra estos dolores.

25 **[0003]** La capsaicina, (*E*)-8-metil-*N*-vanillil-6-nonenamida, está contenida en el zumo de plantas pertenecientes al género *Capsicum*, y no solo se usa como especia sino que es también conocida por tener efecto analgésico y antiinflamatorio. También la civamida, un isómero geométrico de la capsaicina, (*Z*)-8-metil-*N*-vanillil-6-nonenamida, es también conocida por tener efecto analgésico. La capsaicina expresa el efecto analgésico y antiinflamatorio actuando específicamente sobre el receptor particular presente en el nervio sensorial aferente primario (principalmente fibra C: nervio sensible a capsaicina) pero es también conocida por tener una intensa pungencia (dolor). Recientemente, se ha clonado este receptor y se ha denominado receptor vainilloide de subtipo 1 (VR1) [bibliografía no de patentes 1]. Después de ello, se ha clasificado el receptor como TRPV en la superfamilia de TRP (receptor de potencial transitorio) y se denomina TRPV1 [bibliografía no de patentes 2].

35 **[0004]** El TRPV1, basándose en la secuencia aminoacídica del mismo, se cree que es un canal catiónico altamente permeable a  $Ca^{2+}$  que tiene 6 dominios transmembrana y se activa no solo por un compuesto de tipo capsaicina sino también por estímulos tales como calor o ácidos, sugiriendo la posibilidad de asociación con dolores causados por diversas afecciones patológicas. Cuando la capsaicina actúa sobre TRPV1 en el nervio sensorial aferente primario, se abre el canal catiónico TRPV1, se despolariza la membrana, se libera un neuropéptido tal como sustancia P, etc., con lo que se causa dolor. Se entiende que la razón por la que la capsaicina, como estimulante del dolor, se usa en la práctica para tratar dolores tales como neuropatía diabética, artritis reumatoide o similares, es porque el nervio sensorial se vuelve insensible (desensibilización) a la estimulación del dolor como resultado de una abertura continua del canal catiónico TRPV1 por capsaicina [bibliografía no de patentes 3].

45 **[0005]** En dichas circunstancias, se considera que un compuesto de tipo capsaicina (agonista de TRPV1) expresa un efecto analgésico basado en un mecanismo farmacológico (desensibilización del nervio sensorial sensible a capsaicina) totalmente diferente del de los analgésicos existentes, y es muy esperada la eficacia del mismo como fármaco terapéutico para diversas afecciones de dolor patológico tales como dolor neuropático para empezar, artritis reumatoide y artrosis, contra las que los analgésicos existentes no funcionan suficientemente.

50 **[0006]** En los EE.UU., la capsaicina se vende como analgésico en forma de crema. Sin embargo, esta crema tiene el problema de causar una intensa pungencia dolorosa después de la aplicación inicial. Por esta razón, se demanda desarrollar un compuesto que tenga el mecanismo farmacológico de tipo capsaicina y suficiente efecto analgésico con baja pungencia como fármaco terapéutico contra dolores causados por diversas afecciones patológicas, en particular tales como dolor neuropático, artritis reumatoide y artrosis.

60 **[0007]** Adicionalmente, se considera que un compuesto que tenga un mecanismo farmacológico de tipo capsaicina es también útil como fármaco terapéutico para prurito, rinitis alérgica y no alérgica, vejiga hiperactiva, apoplejía, síndrome del intestino irritable, asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades respiratorias similares, dermatitis, mucositis, úlcera gastroduodenal y síndrome inflamatorio del intestino, que son las afecciones patológicas asociadas al nervio sensorial aferente primario (fibra C).

**[0008]** Además, puesto que se reseña que la capsaicina promueve la secreción de adrenalina y exhibe un efecto antiobesidad [bibliografía no de patentes 4], se considera que un compuesto que tenga un mecanismo

farmacológico de tipo capsaicina es útil como fármaco terapéutico contra la obesidad. Aún más, puesto que se reseña que la tolerancia a insulina de una rata diabética se alivia por el tratamiento con capsaicina [bibliografía no de patentes 5], se cree que el compuesto es también útil como fármaco terapéutico para diabetes.

5 **Lista de citas**

**Bibliografía no de patentes**

**[0009]**

- 10 Bibliografía no de patentes 1: *Nature*, 389, 816 (1997)  
 Bibliografía no de patentes 2: *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 487 (2001)  
 Bibliografía no de patentes 3: *Pharmacol. Rev.*, 51, 159 (1999)  
 Bibliografía no de patentes 4: *Pharmacol. Rev.*, 38, 179 (1986)  
 15 Bibliografía no de patentes 5: *Eur. J. Endocrinol.*, 153, 963, (2005)

**Sumario de la invención**

**Problema técnico**

20 **[0010]** Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto útil como fármaco terapéutico o fármaco preventivo contra dolores e inflamación causados por diversas afecciones patológicas tales como dolor neuropático, artritis reumatoide y artrosis, y que tenga suficiente efecto analgésico con baja pungencia.

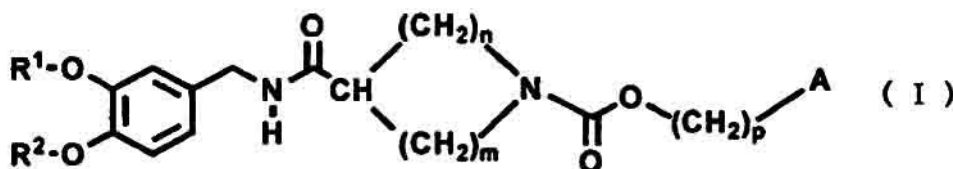
25 **Solución al problema**

**[0011]** Los presentes inventores realizaron extensos estudios y encontraron que un derivado de éster de ácido amino-1-carboxílico cíclico que tiene un grupo bencilcarbamóilo 3,4-disustituido en el ciclo, más específicamente el compuesto representado por la siguiente fórmula (I), tiene un fuerte efecto analgésico pero una baja pungencia, con lo que se logró la presente invención. Más específicamente, la presente invención proporciona las siguientes invenciones.

**[0012]** Punto 1: Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

35 **[0013]**

[Fórmula química 1]



40 **[0014]** [en la que R<sup>1</sup> representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un grupo arilcarbonilo,

45 A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, un grupo arilo o un grupo heteroarilo (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y halógeno),

50 n y m, iguales o diferentes, representan cada uno el entero 1, 2 o 3,

p representa el entero 0 o 1]

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

55 **[0015]** Punto 2: El compuesto según el punto 1 en el que, en la fórmula (I), A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y halógeno), o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

- 5 **[0016]** Punto 3: El compuesto según el punto 1 en el que, en la fórmula (I), A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 10 **[0017]** Punto 4: El compuesto según el punto 1 en el que, en la fórmula (I), A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 15 **[0018]** Punto 5: El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 4 en el que, en la fórmula (I), n y m, iguales o diferentes, representan cada uno el entero 1 o 2, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 20 **[0019]** Punto 6: El compuesto según uno cualquiera de las puntos 1 a 4 en el que, en la fórmula (I), n y m son ambos 2, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 25 **[0020]** Punto 7: El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 6 en el que, en la fórmula (I), p representa el entero 0, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 30 **[0021]** Punto 8: El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 7 en el que, en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es un grupo metilo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 35 **[0022]** Punto 9: El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 8 en el que, en la fórmula (I), R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 40 **[0023]** Punto 10: El compuesto según el punto 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en
- 45 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-t-butilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-t-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 40 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-t-butilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 45 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3,5-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropenil-5-metilciclohexilo,  
 50 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cicloheptilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilmetilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-ciclopentilfenilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3-isopropilfenilo,  
 55 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-isopropilfenilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-ciclopentilfenilo, y  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,  
 60 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- [0024]** Punto 11: El compuesto según el punto 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en

4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,

- 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 5 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-t-butilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-t-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo,  
 10 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo, y  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 15 **[0025]** Punto 12: El compuesto según el punto 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en:

- 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-4-etilciclohexilo,  
 20 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-3-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-2-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 25 (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo,  
 (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo,  
 30 (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo, y  
 (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

- 35 **[0026]** Punto 13: El compuesto según el punto 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en

- 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 40 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-3-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-2-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 45 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-4-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cicloheptilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilmetilo,  
 50 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-3-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-2-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de trans-4-t-butilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
 55 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,  
 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

- 60 **[0027]** Punto 14: El compuesto según el punto 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en

- 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de trans-3-metilciclohexilo,

5 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cis-2-metilciclohexilo,  
3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo, y  
(S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de cis-4-t-butilciclohexilo,  
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

[0028] Punto 15: Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

10 [0029] Punto 16: Un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14 para uso en el tratamiento o la prevención de dolor y/o inflamación.

[0030] Por tanto, un fármaco analgésico o antiinflamatorio puede contener el compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

15 [0031] Los compuestos de los puntos 1 a 14 pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de dolor y/o inflamación que incluye administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo.

20 [0032] El compuesto de los puntos 1 a 14 puede usarse en un procedimiento para tratar dolor y/o inflamación que comprende administrar al paciente que requiere tratamiento o prevención de dolores y/o inflamación una cantidad eficaz del compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

25 [0033] El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede usarse para producir un agente terapéutico o un agente preventivo para dolor y/o inflamación.

[0034] El compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede usarse para producir un producto farmacéutico para tratar o prevenir dolor y/o inflamación.

30 [0035] Punto 17: Un producto farmacéutico que comprende el compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos otro fármaco seleccionado del grupo consistente en un analgésico narcótico, un agente terapéutico para dolor neuropático, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un antidepresivo, un fármaco antiepiléptico, un espasmolítico, un anestésico, un fármaco antiarrítmico, un anestésico local y un fármaco ansiolítico.

[0036] Punto 18: Una composición farmacéutica que contiene el producto farmacéutico según el punto 17 como ingrediente activo.

40 [0037] Punto 19: Una composición farmacéutica según el punto 17 para uso en el tratamiento o la prevención de dolor y/o inflamación.

[0038] El producto farmacéutico del punto 17 puede usarse en un procedimiento para tratar o prevenir dolor y/o inflamación que incluye administrar a un paciente que requiere tratamiento o prevención de dolor y/o inflamación una cantidad eficaz del producto farmacéutico según el punto 17.

45 [0039] El producto farmacéutico según el punto 17 puede usarse para producir un agente terapéutico o un agente preventivo para dolor y/o inflamación.

50 **Efectos ventajosos de la invención**

[0040] Según la presente invención, puesto que puede proporcionarse un compuesto que tiene un fuerte efecto analgésico con baja pungencia, puede proporcionarse un fármaco analgésico y antiinflamatorio, por ejemplo un agente terapéutico o agente preventivo para dolores y/o inflamación causados por dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor visceral, dolor óseo, dolor por cáncer y combinaciones de estos dolores y/o inflamación contra los que los analgésicos existentes no funcionan suficientemente. Los ejemplos de afecciones patológicas que causan dolor y/o inflamación incluyen una variedad de dolores neuropáticos tales como, para empezar, dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor neuropático por VIH, dolor postoperatorio, neuropatía central y periférica y dolor neuropático lumbar, artritis reumatoide, artrosis, dolor lumbar, síndrome de fibromialgia, dolor torácico atípico, neuralgia herpética, dolor del miembro fantasma, dolor pélvico, dolor miofascial facial, dolor abdominal, dolor cervical, dolor central, dolor de muelas, dolor tolerante a opiáceos, dolor visceral, dolor operatorio, dolor por daño óseo, dolor por angina de pecho y otros dolores/inflamaciones que requieran tratamiento.

**[0041]** Adicionalmente, según la presente invención, puede proporcionarse un agente terapéutico o agente preventivo para jaqueca o cefalea en brotes, prurito, rinitis alérgica o no alérgica, vejiga hiperactiva, apoplejía, síndrome del intestino irritable, enfermedades respiratorias tales como asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, mucositis, úlcera gastroduodenal, síndrome inflamatorio del intestino, diabetes y obesidad.

## Descripción de realizaciones

**[0042]** De aquí en adelante, se describe adicionalmente el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención.

**[0043]** La sal fisiológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) significa una sal de aducto de ácido fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo capaz de formar una sal de aducto de ácido en la estructura, o una sal formada con una base fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo capaz de formar una sal con la base en la estructura. Los ejemplos específicos de sal de aducto de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sal de ácido yodhídrico, sulfato, perclorato y fosfato, sales de ácidos orgánicos tales como oxalato, malonato, maleato, fumarato, lactato, malato, citrato, tartrato, benzoato, sal de ácido trifluoroacético, acetato, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido trifluorometanosulfónico, así como aminoácidos tales como glutamato y sal de ácido aspártico. Los ejemplos específicos de sal formada con una base incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sal de sodio, sal de potasio o sal de calcio, sales con una base orgánica tal como sal de piridina y sal de trietilamina y sales con un aminoácido tal como lisina o arginina.

**[0044]** Puesto que los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden presentarse en forma de un hidrato y/o solvato, los hidratos y/o solvatos de los mismos están también englobados como compuestos de la presente invención. Más específicamente, “el compuesto de la presente invención” engloba, además de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, los hidratos y/o solvatos de los mismos.

**[0045]** Adicionalmente, puesto que en el compuesto de fórmula (I) a veces se da el caso de uno o más átomos de carbono asimétricos o a veces se produce isomería geométrica y quiralidad axial, el compuesto puede estar presente en varios estereoisómeros diferentes. En la presente invención, estos estereoisómeros, mezclas de los mismos y compuestos racémicos de los mismos están englobados en el compuesto representado por la fórmula (I).

**[0046]** Los términos usados en esta memoria descriptiva se describen a continuación.

**[0047]** “Grupo alquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado y, por ejemplo, “grupo alquilo C<sub>1-4</sub>” o “alquilo C<sub>1-6</sub>” significa un grupo que tiene de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etc. como “grupo alquilo C<sub>1-4</sub>”, y pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc. además de los anteriores como “alquilo C<sub>1-6</sub>”. Dichos grupos pueden ser lineales. Como alternativa, pueden ser ramificados.

**[0048]** El “grupo alqueno” significa un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, “alqueno C<sub>2-6</sub>” significa un grupo hidrocarburo insaturado de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace. Los ejemplos específicos del mismo incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-, 3- o 4-pentenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 4-metil-1-pentenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo y 5-hexenilo, etc. Dicho grupo alqueno puede ser lineal. Como alternativa, puede ser ramificado. Además, el número de doble enlaces que contiene el grupo alqueno puede ser 1. Como alternativa, el número puede ser 2.

**[0049]** “Grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

**[0050]** “Grupo cicloalqueno C<sub>3-8</sub>” significa un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que contiene 1 o 2 dobles enlaces y tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo 2,4-ciclohexadienilo, etc. El número de dobles enlaces que contiene el cicloalqueno es preferiblemente 1.

**[0051]** “Grupo arilo” significa fenilo o naftilo, y preferiblemente fenilo. De forma similar, “grupo arilcarbonilo” significa fenilcarbonilo o naftilcarbonilo.

**[0052]** “Grupo heteroarilo” significa un grupo heterocíclico insaturado cíclico de 1 a 3 ciclos que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, así como de 1 a 12 átomos de carbono, en el que cada anillo es un anillo de 3 a 8 miembros. Los

ejemplos específicos del mismo incluyen tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, piridazinilo, pirazolopiridinilo, cinolinilo, triazolilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo. Los ejemplos de “halógeno” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0053]** El número de átomos de carbono en “alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo” modifica solo el grupo o resto al que sigue inmediatamente después. Por consiguiente, en el caso anterior C<sub>1-4</sub> modifica solo al alquilo y “alquil C<sub>1</sub>-carbonilo” corresponde a acetilo. Por tanto, los ejemplos específicos de “grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo” incluyen acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, etc.

**[0054]** “Grupo cicloalquilo sustituido con alquilo” significa aquellos en que 1 o más (por ejemplo de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 4) átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo anterior están sustituidos por el alquilo anterior. Los ejemplos específicos incluyen 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 2-etilciclohexilo, 3-etilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,5-dimetilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, 4,4-dietilciclohexilo, 2-isopropil-5-metilciclohexilo, 4-butilciclohexilo, 4-propilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo y 4-*t*-butilciclohexilo. Cada uno de los siguientes sustituyentes sustituidos con alquilo: un grupo cicloalqueno, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, lo son de igual modo.

**[0055]** “Grupo cicloalquilo sustituido con alqueno” significa aquellos en que 1 o más (por ejemplo, 1 a 2, preferiblemente 1) átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo anterior están sustituidos por el alqueno anterior. Los ejemplos específicos incluyen 2-etenilciclohexilo, 3-etenilciclohexilo, 4-etenilciclohexilo, 2-(1-propenil)ciclohexilo, 3-(1-propenil)ciclohexilo, 4-(1-propenil)ciclohexilo, 2-isopropenilciclohexilo, 3-isopropenilciclohexilo, 4-isopropenilciclohexilo, 4-(1-butenil)ciclohexilo, 4-(2-butenil)ciclohexilo y 4-(1-isobutenil)ciclohexilo, etc. Cada uno de los siguientes sustituyentes sustituidos con alqueno: un grupo cicloalqueno, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, lo son también de igual modo.

**[0056]** “Grupo arilo sustituido con grupo cicloalquilo” significa aquellos en que 1 o más (por ejemplo, de 1 a 3, preferiblemente 1) átomos de hidrógeno del grupo arilo anterior están sustituidos por cicloalquilo. Los ejemplos específicos incluyen 2-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 2-ciclobutilfenilo, 4-ciclobutilfenilo, 2-ciclopentilfenilo, 4-ciclopentilfenilo, 2-ciclohexilfenilo, 4-ciclohexilfenilo, etc. Cada uno de los siguientes sustituyentes sustituidos con cicloalquilo: un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno y un grupo heteroarilo, lo son también de igual modo.

**[0057]** “Grupo arilo sustituido con halógeno” significa aquellos en que 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 2) átomos de hidrógeno del grupo arilo anterior están sustituidos por halógeno. Los ejemplos específicos incluyen 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo y 4-yodofenilo, etc. Cada uno de los siguientes sustituyentes sustituidos con halógeno: un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno y un grupo heteroarilo, lo son también de igual modo.

**[0058]** Cuando se da el caso en que el átomo de hidrógeno de un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo arilo o un grupo heteroarilo está sustituido por una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen aquellos en que se combinan los ejemplos anteriores como sea necesario.

**[0059]** Son ejemplos de cada grupo del compuesto (I) de la presente invención los siguientes.

**[0060]** R<sup>1</sup> es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, y se prefiere un grupo metilo. R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un grupo arilcarbonilo, y se prefiere un átomo de hidrógeno.

**[0061]** A es un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, un grupo arilo o un grupo heteroarilo y cada grupo puede estar sustituido en una posición sustituible por alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o halógeno y, por ejemplo, puede estar sustituido con 1 a 5 de dichos sustituyentes iguales o diferentes.

**[0062]** El grupo cicloalquilo es preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>4-8</sub>, más preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub>. Adicionalmente, el grupo cicloalquilo está preferiblemente no sustituido o sustituido con 1 a 5 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, más preferiblemente está no sustituido o sustituido con 1 a 5 alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> iguales o diferentes.

**[0063]** El grupo cicloalqueno es preferiblemente un grupo cicloalqueno C<sub>4-8</sub>, más preferiblemente un grupo cicloalqueno C<sub>5-8</sub>. Adicionalmente, el grupo cicloalqueno puede estar no sustituido o sustituido en una posición sustituible con 1 a 5, preferiblemente 1 a 2, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, preferiblemente está no sustituido o sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> iguales o diferentes.



**[0064]** El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo. Adicionalmente, el grupo arilo está preferiblemente no sustituido o sustituido con 1 a 5 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, más preferiblemente está no sustituido o sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> iguales o diferentes.

**[0065]** Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen preferiblemente tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, piridazinilo, pirazolopiridinilo, cinolinilo, triazolilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo, etc., y más preferiblemente incluyen tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo. Adicionalmente, el grupo heteroarilo está preferiblemente no sustituido o sustituido en una posición sustituible con 1 a 5 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, más preferiblemente está no sustituido o sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> iguales o diferentes.

**[0066]** Entre las A, el grupo más preferible incluye un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> que puede estar sustituido con 1 a 4 alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>), alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, o un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> iguales o diferentes.

**[0067]** n y m son iguales o diferentes y representan cada uno el entero 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente ambos representan el entero 1 o 2, o uno de ellos representa 1 y el otro representa 2. Ambos son con especial preferencia 2.

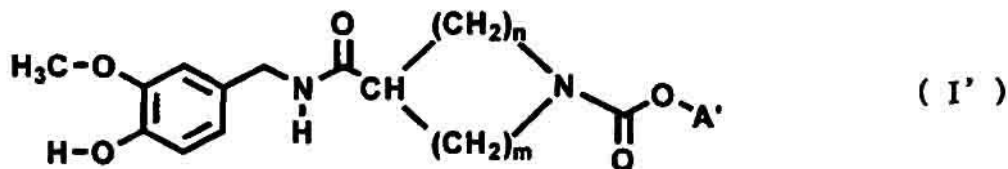
**[0068]** Más específicamente, A es preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> que puede estar sustituido con 1 a 4 alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>) o alqueno C<sub>2-6</sub> iguales o diferentes, y n y m son ambos preferiblemente 2.

**[0069]** p representa el entero 0 o 1. Se prefiere especialmente el entero 0.

**[0070]** El compuesto preferible de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I') siguiente

**[0071]**

[Fórmula química 2]



**[0072]** [en la que A' es un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> que puede estar sustituido con 1 a 4 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> iguales o diferentes, n y m representan ambos el entero 1 o 2, o cualquiera de ellos es 1 y el otro es 2], o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

**[0073]** En la fórmula (I'), A' es preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> (preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con 1 a 4 alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>) o alqueno C<sub>2-6</sub> iguales o diferentes, y n y m son ambos 2.

**[0074]** En la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas pueden usarse a veces para simplificar la descripción.

**[0075]** Me: grupo metilo, Bu: grupo butilo, t-: *terc-*, i-: *iso-*, s-: *sec-*, THF: tetrahidrofurano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, TFA: ácido trifluoroacético.

Proceso de fabricación de los compuestos de la invención

**[0076]** Los compuestos de fórmula (I) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos son desconocidos, y pueden prepararse según los siguientes procesos, los ejemplos mencionados a continuación o cualquier proceso conocido en la materia.

**[0077]** El compuesto usado en los siguientes procesos puede ser una sal del mismo siempre que la sal no

altere la reacción.

**[0078]** Adicionalmente, en cada una de las reacciones siguientes, cuando cualquier material de partida incluye cualquier sustituyente que pueda ser reactivo, tal como un grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidroxilo y grupo carbonilo, el sustituyente puede protegerse introduciendo un grupo protector convencional en el sustituyente. Y el grupo protector puede retirarse opcionalmente dando el compuesto deseado.

**[0079]** Los ejemplos de grupo protector usados para un grupo amino incluyen alquilcarbonilo tal como acetilo y propionilo, formilo, fenilcarbonilo; alquiloxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, feniloxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo, tritilo, ftaloilo y tosilo.

**[0080]** Los ejemplos de grupo protector usado para un grupo carboxilo incluyen alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *tert*-butilo; fenilo; bencilo; tritilo y sililo.

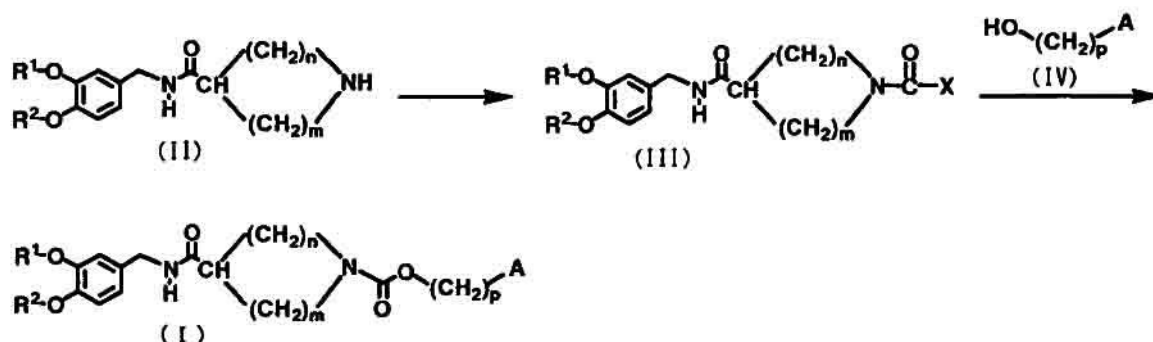
**[0081]** Los ejemplos de grupo protector usados para un grupo hidroxilo incluyen metilo, *tert*-butilo, alilo, metilo sustituido tal como metoximetilo y metoxietoximetilo, etoxietilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, tritilo; aralquilo tal como bencilo; alquilcarbonilo tal como acetilo y propionilo, formilo, benzoilo; aralquiloxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y sililo.

**[0082]** La protección de un grupo carbonilo se lleva a cabo convirtiendo el grupo carbonilo en un cetal acíclico tal como dimetilcetal o dietilcetal o un cetal cíclico tal como 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano.

**[0083]** Proceso del compuesto de fórmula (I) (1)

**[0084]**

[Fórmula química 3]



**[0085]** (en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A, m, n y p se definen como se describe en el punto 1, X representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenoxilo o un grupo imidazolilo).

**[0086]** El compuesto de fórmula (I) puede producirse convirtiendo el compuesto de fórmula (II) en un derivado reactivo representado por la fórmula (III), que se hace reaccionar entonces con el compuesto de fórmula (IV) en condiciones empleadas rutinariamente.

**[0087]** La reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) descrito anteriormente se lleva a cabo típicamente en un disolvente o sin disolvente. El disolvente usado debería seleccionarse de acuerdo con el tipo o similar del compuesto material bruto, y los ejemplos incluyen tolueno, THF, dioxano, etilenglicoldimetiléter, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y DMF. Cada uno de estos disolventes puede usarse individualmente, o pueden usarse dos o más como disolvente mixto. También la reacción usa típicamente la presencia de una base. Los ejemplos específicos de base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y bicarbonato de sodio, o bases orgánicas tales como trietilamina, etildiisopropilamina, *N*-metilmorfolina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción varía dependiendo del tipo y similar del compuesto material bruto para usar, pero es típicamente de aproximadamente  $-30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150^\circ\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

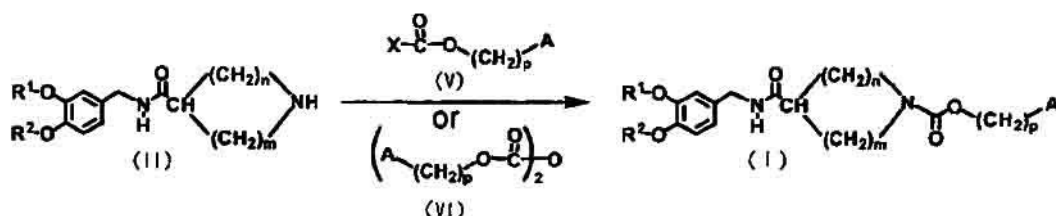
**[0088]** La producción del compuesto (III) a partir del compuesto (II) puede llevarse a cabo mediante procedimientos descritos en *J. Org. Chem.*, 27, 961 (1962), *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 1205 (1996), *Tetrahedron*, 61, 7153 (2005), etc., o un procedimiento de acuerdo con los mismos. El compuesto de fórmula (II)

puede usarse en forma de una sal de aducto de ácido tal como clorhidrato, y dejarse formar una base libre en el sistema de reacción.

[0089] Proceso del compuesto de fórmula (I) (2)

[0090]

[Fórmula química 4]



[0091] (en el que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, m, n y p se definen como se describe en el punto 1, X representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenoxilo, un grupo imidazolilo)).

[0092] El compuesto de fórmula (I) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (V) o de fórmula (VI) en condiciones empleadas rutinariamente.

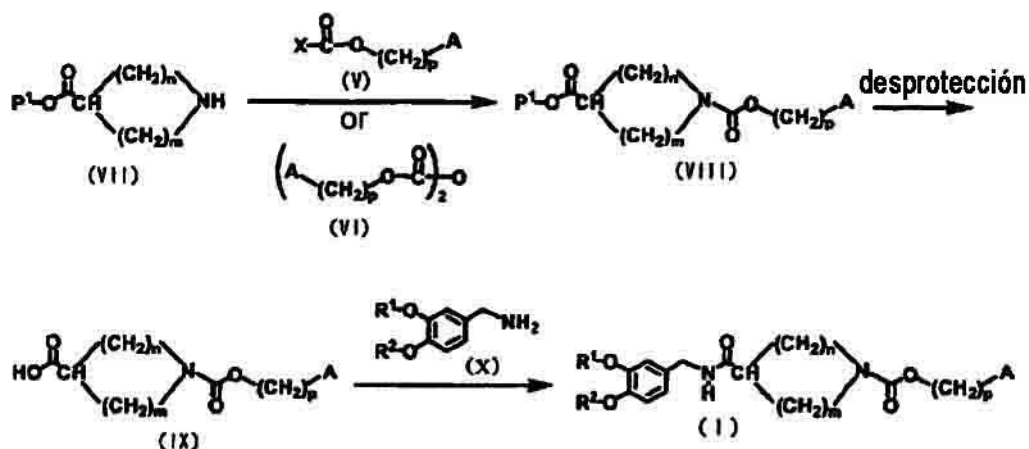
[0093] La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (V) o (VI) descrita anteriormente se lleva a cabo típicamente en un disolvente o sin disolvente. El disolvente usado debería seleccionarse de acuerdo con el tipo o similar de compuesto material bruto, y los ejemplos incluyen tolueno, THF, dioxano, etilenglicoldimetiléter, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y DMF. Cada uno de estos disolventes puede usarse individualmente, o pueden usarse dos o más como disolvente mixto. El compuesto de fórmula (II) puede usarse en forma de una sal de aducto de ácido tal como clorhidrato, y dejarse formar una base libre en el sistema de reacción. La reacción se usa típicamente también en presencia de una base. Los ejemplos específicos de base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y bicarbonato de sodio, o bases orgánicas tales como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción varía dependiendo del tipo y similar del compuesto material bruto para usar, pero es típicamente de aproximadamente  $-30$  a aproximadamente  $150^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $-10$  a aproximadamente  $80^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

[0094] El compuesto de fórmula (V) puede estar comercialmente disponible o puede producirse mediante procedimientos conocidos como se describen, por ejemplo, en *Synthesis*, 103 (1993), *J. Org. Chem.*, 53, 2340 (1988), etc., o mediante un procedimiento de acuerdo con los mismos. De forma similar, el compuesto de fórmula (VI) puede producirse mediante procedimientos conocidos como se describen, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, 27, 1901 (1962), *Org. Synth.*, VI, 418 (1988), etc., o mediante un procedimiento de acuerdo con los mismos.

[0095] Proceso del compuesto de fórmula (I) (3)

[0096]

[Fórmula química 5]



- 5 **[0097]** (en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, m, n y p se definen como se describe en el punto 1, X representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenoxilo o un grupo imidazolilo) y P<sup>1</sup> representa el grupo protector del grupo carboxilo).
- 10 **[0098]** El compuesto de fórmula (I) puede producirse mediante la reacción de amidación del compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) en las condiciones empleadas rutinariamente. El compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (X) después de convertirse en un derivado reactivo en el grupo carboxilo.
- 15 **[0099]** Los ejemplos de derivado reactivo de fórmula (IX) incluyen éster alquílico inferior (particularmente éster metílico), éster activo, anhídrido de ácido y haluro de ácido (particularmente cloruro de ácido). Los ejemplos específicos de éster activo incluyen éster p-nitrofenílico, imidoéster de ácido N-hidroxisuccínico y éster pentafluorofenilífico. Los ejemplos específicos de anhídrido de ácido incluyen clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo, ácido isovalérico y un anhídrido de ácido mixto con ácido píválico.
- 20 **[0100]** En la reacción, el compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (X) en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos específicos de agente de condensación incluyen N,N-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N-carbonildiimidazol y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio. Estos agentes de condensación pueden usarse individualmente o en combinación con un reactivo de síntesis peptídica tal como N-hidroxisuccinimida o N-hidroxibenzotriazol.
- 25 **[0101]** La reacción del compuesto de fórmula (IX) o un derivado reactivo del mismo con el compuesto de fórmula (X) descrito anteriormente se lleva a cabo típicamente en un disolvente o sin disolvente. El disolvente usado debería seleccionarse de acuerdo con la clase, o similar, de compuesto material bruto, y los ejemplos incluyen tolueno, THF, dioxano, etilenglicoldimetiléter, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y DMF. Cada uno de estos disolventes se usa individualmente, o pueden usarse dos o más como disolvente mixto. El compuesto de fórmula (X) puede usarse en forma de una sal de aducto de ácido tal como clorhidrato, y se deja formar una base libre en el sistema de reacción.
- 30 **[0102]** La reacción se usa típicamente en presencia de una base. Los ejemplos específicos de base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y bicarbonato de sodio, así como bases orgánicas tales como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción varía dependiendo del tipo y similar de compuestos materiales brutos para usar, pero es típicamente de aproximadamente -30°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 70°C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.
- 35 **[0103]** El compuesto de fórmula (IX) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (V) o el compuesto de fórmula (VI) de la misma manera que en el procedimiento de producción anterior (2), obteniendo el compuesto de fórmula (VIII), seguido de desprotección del grupo protector (P<sup>1</sup>) mediante un procedimiento rutinario.
- 40 **[0104]** Como alternativa, el compuesto de fórmula (X) es un compuesto conocido o puede producirse de acuerdo con un procedimiento de producción de compuestos conocido. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (X)

puede producirse mediante los procedimientos descritos en *Monatsh. Chem.*, 77, 54 (1947), *Tetrahedron Lett.*, 43, 4281 (2002), *J. Org. Chem.* 53, 1064 (1988), *J. Org. Chem.*, 54, 3477 (1989), o un procedimiento de acuerdo con los mismos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (VII) es un compuesto conocido o puede producirse de acuerdo con un procedimiento de producción de compuestos conocido.

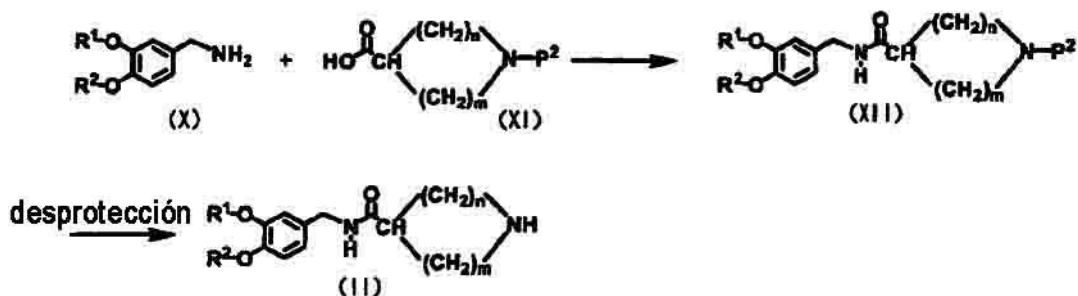
5

[0105] Proceso del compuesto de fórmula (II)

[0106]

10

[Fórmula química 6]



15

[0107] (en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$  y  $n$  se definen como se describen en el punto 1, y  $P^2$  representa un grupo protector del grupo amino).

20

[0108] El compuesto de fórmula (II) puede producirse produciendo el compuesto de fórmula (XII) usando el compuesto de fórmula (X) y el compuesto de fórmula (XI) de la misma manera que en la reacción de amidación del procedimiento de producción (3) descrito anteriormente, seguido de desprotección del grupo protector ( $P^2$ ). El compuesto de fórmula (XI) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (X) después de convertirse en un derivado reactivo en el grupo carboxilo de la misma manera que se describe anteriormente.

25

[0109] El compuesto de fórmula (XI) es un compuesto conocido o puede producirse de acuerdo con un procedimiento de producción de compuestos conocido. La producción puede llevarse a cabo mediante los procedimientos descritos, por ejemplo, en *J. Pharm. Sci.*, 71, 1214 (1982), *J. Med. Chem.*, 31, 613 (1988) o mediante un procedimiento de acuerdo con los mismos.

Proceso del compuesto de fórmula (IV)

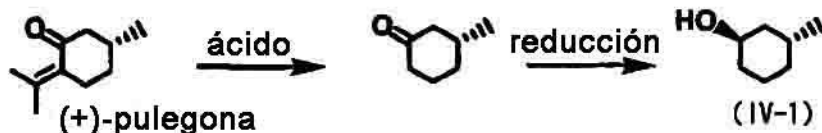
30

[0110] El compuesto de fórmula (IV) puede estar comercialmente disponible o puede producirse mediante procedimientos conocidos como se describen, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, 45, 5399 (1980), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3015 (1999), o mediante un procedimiento de acuerdo con los mismos. Los procedimientos de producción representativos se describen a continuación.

35

[0111]

[Fórmula química 7]



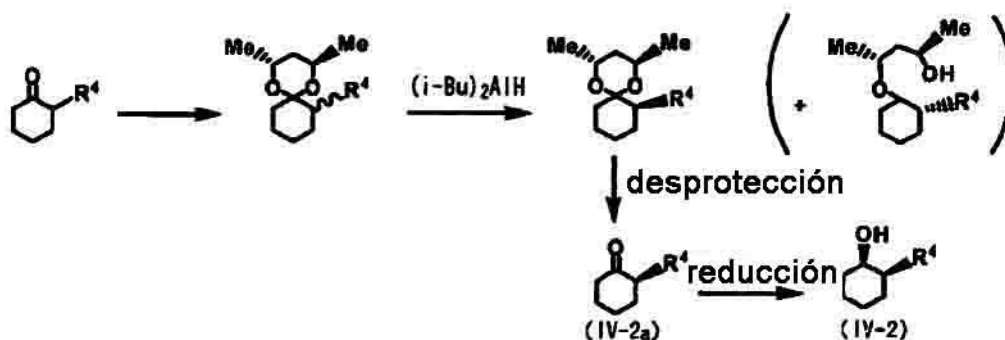
40

[0112] La producción del compuesto (IV-1) a partir de (+)-pulegona puede llevarse a cabo produciendo (*R*)-3-metilciclohexanona de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 33, 2647 (1968), que se somete posteriormente a una reacción de reducción mediante los procedimientos descritos en *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7159 (1972), *Tetrahedron Lett.*, 32, 6243 (1991), etc., usando un agente reductor voluminoso tal como tri-*sec*-butilborohidruro de litio.

45

[0113]

[Fórmula química 8]



5 [0114] (en el que  $R^4$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alquenilo  $C_{2-6}$ ).

[0115] El compuesto de fórmula (IV-2) puede producirse produciendo (IV-2a) de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 50, 5444 (1985), que se trata entonces de acuerdo con los procedimientos descritos en *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7159 (1972), *Tetrahedron Lett.*, 32, 6243 (1991), etc. (véase la ilustración anterior).

10 [0116] El compuesto de fórmula (I) obtenido mediante los procedimientos de producción anteriores puede aislarse y purificarse mediante un procedimiento rutinario tal como cromatografía, recristalización y reprecipitación. Adicionalmente, puede derivarse un isómero óptico por síntesis asimétrica tal como usando un material de partida que tenga un centro asimétrico, o puede derivarse también usando una columna quiral o una resolución óptica tal como cristalización fraccionada. Los isómeros geométricos tales como el isómero cis y el isómero trans pueden derivarse posiblemente de forma sintética y aislarse usando una columna. El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse en forma de sal en algunos casos, dependiendo del tipo de grupo funcional presente en la fórmula estructural, de la selección de los compuestos materiales brutos y las condiciones de tratamiento de la reacción, pero puede convertirse en el compuesto de fórmula (I) de manera rutinaria. Por otro lado, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo capaz de formar una sal de aducto de ácido en la fórmula estructural puede conducirse a una sal de aducto de ácido tratándose con diversos ácidos de acuerdo con un procedimiento rutinario.

[0117] Puesto que los compuestos de la presente invención, así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos e hidratos y solvatos de los mismos, exhiben fuertes efectos analgésicos pero tienen baja pungencia, son eficaces no solo para administración oral sino también para administración parenteral tal como administración por inyección transdérmica, local, transnasal o intravesical. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, en forma de un fármaco analgésico y un fármaco antiinflamatorio, son útiles como agente terapéutico o agente preventivo para dolores y/o inflamación causados por dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor visceral, dolor óseo, dolor por cáncer y combinaciones de estos dolores y/o inflamación que no se tratan suficientemente con los analgésicos existentes. Los compuestos son útiles como agente terapéutico o agente preventivo para dolores e inflamación causados por afecciones patológicas tales como una variedad de dolores neuropáticos incluyendo, para empezar, dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor neuropático por VIH, dolor postoperatorio, neuropatía central y periférica y dolor neuropático lumbar, artritis reumatoide, artrosis, dolor lumbar, síndrome de fibromialgia, dolor torácico atípico, neuralgia herpética, dolor del miembro fantasma, dolor pélvico, dolor miofascial facial, dolor abdominal, dolor de cervical, dolor central, dolor de muelas, dolor tolerante a opiáceos, dolor visceral, dolor operatorio, dolor por daño óseo, dolor por angina de pecho y otros dolores/inflamaciones que requieran tratamiento. Además, los compuestos son también útiles como fármaco preventivo y/o terapéutico para jaqueca o cefalea en brotes, prurito, rinitis alérgica o no alérgica, vejiga hiperactiva, apoplejía, síndrome del intestino irritable, enfermedades respiratorias tales como asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, mucositis, úlcera gastroduodenal, síndrome inflamatorio del intestino, diabetes y obesidad.

[0118] El "dolor neuropático" es un dolor crónico causado por una lesión del sistema nervioso periférico o central o un cambio patológico debido a dicho daño, y podría asociarse al dolor neuropático o podría ser la base del dolor neuropático. Son ejemplos de dolor neuropático los siguientes: dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor postraumático después de amputación (factor de lesión nerviosa que causa sensibilización periférica y/o central (por ejemplo, dolor del miembro fantasma)), dolor lumbar neuropático, neuropatía periférica causada por cánceres, lesiones químicas, toxinas u otras cirugías importantes o compresión nerviosa por lesión traumática, dolor radicular en la región lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, causalgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz nerviosa, dolor postoracotomía o desnutrición, infección vírica o bacteriana (por ejemplo, dolor polineuropático por herpes zóster o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) o combinaciones de los mismos, están también englobados en la definición de

dolor neuropático invasión metastásica, adiposis dolorosa, diversas neuropatías centrales y periféricas distintas de las enumeradas anteriormente o un estado de dolor central asociado a la actividad talámica, y afecciones consecuencia de la combinación de los mismos.

5 **[0119]** La posible vía de administración del compuesto de la presente invención es la administración oral o parenteral, y es preferible la administración percutánea, una de las administraciones parenterales. La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la clase de compuesto, forma de administración, procedimiento de administración, síntomas, edad o similares, del paciente, pero es generalmente de 0,005 a 150 mg/kg/día, preferiblemente de 0,05 a 20 mg/kg/día, que puede administrarse en una o varias porciones.

10 **[0120]** El compuesto de la presente invención puede constituir también un producto farmacéutico en combinación con otros fármacos. Por tanto, puede conseguirse una eficacia farmacológica aditiva y sinérgica. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse como producto farmacéutico combinado con al menos otro fármaco seleccionado del grupo consistente en un analgésico narcótico, un agente terapéutico para dolor neuropático, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un antidepresivo, un fármaco antiepiléptico, un espasmolítico, un anestésico, un fármaco antiarrítmico, un anestésico local y un fármaco ansiolítico. Entre estos, al menos uno de los otros fármacos se selecciona preferiblemente del grupo consistente en un analgésico narcótico, un fármaco terapéutico para dolor neuropático, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antiepiléptico, un fármaco antiarrítmico y un anestésico local.

20 **[0121]** Los ejemplos específicos de analgésicos narcóticos incluyen morfina, codeína, oxicodona, petidina, fentanilo, pentazocina, tramadol, butorfanol y buprenorfina. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos para dolor neuropático incluyen diversos tipos tales como pregabalina, gabapentina, carbamazepina, lidocaína, duloxetina y mexiletina. Los ejemplos específicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, loxoprofeno de sodio, diclofenaco de sodio, acetaminofeno, etodolaco, meloxicam, celecoxib y rofecoxib. Los ejemplos específicos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen metilprednisolona, prednisolona y dexametasona. Los ejemplos específicos de antidepresivos incluyen amitriptilina, nortriptilina, amoxapina, paroxetina, fluvoxamina, milnaciprán y duloxetina. Los ejemplos específicos de fármacos antiepilépticos incluyen carbamazepina, lamotrigina, gabapentina y pregabalina. Los ejemplos específicos de espasmolíticos incluyen baclofeno. Los ejemplos específicos de anestésicos incluyen mepivacaína, bupivacaína, tetracaína, dibucaína y clorhidrato de ketamina. Los ejemplos específicos de fármacos antiarrítmicos y anestésicos locales incluyen lidocaína, procaína, mexiletina y flecainida. Los ejemplos específicos de fármacos ansiolíticos incluyen diazepam y etizolam.

35 **[0122]** Entre estos, son otros fármacos para combinar con el compuesto de la presente invención preferiblemente aquellos seleccionados del grupo consistente en morfina, codeína, fentanilo, pentazocina, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina, gabapentina, lidocaína, loxoprofeno de sodio, diclofenaco de sodio, acetaminofeno, etodolaco, meloxicam, celecoxib y rofecoxib.

40 **[0123]** El producto farmacéutico que constituye la combinación del compuesto de la presente invención y los otros fármacos anteriormente mencionados puede proporcionarse especialmente como fármaco analgésico y antiinflamatorio, por ejemplo como agente terapéutico o preventivo para dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor visceral, dolor óseo, dolor por cáncer y combinaciones de estos dolores y/o inflamación que no se tratan suficientemente con los analgésicos existentes. Los ejemplos de afecciones patológicas que causan dolor y/o inflamación incluyen una variedad de dolores neuropáticos tales como, para empezar, dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor polineuropático por VIH, dolor postoperatorio, neuropatía central y periférica y dolor neuropático lumbar, artritis reumatoide, artrosis, dolor lumbar, síndrome de fibromialgia, dolor torácico atípico, neuralgia herpética, dolor del miembro fantasma, dolor pélvico, dolor miofascial facial, dolor abdominal, dolor cervical, dolor central, dolor de muelas, dolor tolerante a opiáceos, dolor visceral, dolor operatorio, dolor por daño óseo, dolor por angina de pecho y otros dolores e inflamaciones que requieran tratamiento. El producto farmacéutico que constituye la combinación del compuesto farmacéutico de la presente invención y otros fármacos puede proporcionarse como agente terapéutico o preventivo para dolores y/o inflamación de estas afecciones patológicas.

55 **[0124]** El compuesto de la presente invención, o el producto farmacéutico constituyente de la combinación de los otros fármacos anteriores con el mismo, se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica preparada mezclando portadores farmacéuticos con los mismos. Los ejemplos específicos incluyen agentes orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, gránulos finos, líquidos, formulaciones sublinguales y suspensiones, preparaciones externas tales como pomadas, supositorios (agentes de administración intrarrectal), agentes de inyección intravejiga, apósitos (esparadrapos, preparaciones de parche transdérmico, fomentaciones, etc.), lociones, emulsiones, cremas, gelatinas, geles, polvo de uso externo, inhalaciones y gotas nasales, inyecciones y goteos tales como inyecciones intradérmicas, inyecciones subcutáneas o inyecciones intravitreales incluyendo inyecciones intraperitoneales e intraarticulares. Estas composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con un procedimiento rutinario. Más específicamente, los compuestos representados por la fórmula (I), o las

60

sales fisiológicamente aceptables de los mismos, pueden contener portadores farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes estabilizantes, disgregantes, bases, tampones, auxiliares de solubilización, agentes isotonicantes, agentes reguladores del pH, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes antiprecipitantes, agentes espesantes, agentes reguladores de la viscosidad, agentes gelificantes, agentes suavizantes, conservantes, plastificantes, agentes absorbefacientes, agentes de resistencia al envejecimiento, agentes humidificantes, antisépticos y agentes aromatizantes, y pueden seleccionarse también y usarse como sea necesario dos o más aditivos portadores farmacéuticos.

**[0125]** Para el portador farmacéutico, se usa una sustancia usada rutinariamente en el campo médico e insensible al compuesto de la presente invención. Los ejemplos específicos de portador farmacéutico incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanco, manitol, sulfato de calcio, celulosa cristalina, croscarmelosa de sodio, almidón modificado, croscarmelosa de calcio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, metilcelulosa, goma arábiga, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, talco, éster de sacarosa de ácido graso, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, aceite endurecido, cera de carnauba, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, óxido de titanio, fosfato de calcio, aceite de oliva, lanolina purificada, escualano, aceite de silicona, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, parafina líquida, vaselina blanca, vaselina amarilla, parafina, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido esteárico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, cera de abeja, cera blanqueada, éster de colesterol, monoéster de etilenglicol, monoéster de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, polietilenglicol, glicerol, propilenglicol, etanol, disolución de sorbitosa, agua, pomada hidrófila, crema evanescente, pomada absorbente, crema fría, polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, poliisobutileno, copolímero de acetato de vinilo, copolímero acrílico, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, monoglicérido acetilado, dietilenglicol, dodecilpirrolidona, urea, laurato de etilo, Eizon, caolín, bentonita, óxido de cinc, agarosa, carragenano, ácido algínico o una sal del mismo, tragacanto, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polímero de carboxivinilo, goma de xantana, dextrina, poli(alcohol vinílico), laurato de potasio, palmitato de potasio, miristato de potasio, etc., laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfonado (aceite rojo de Turquía). Span (esterato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, etc.), Tween (polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, etc.), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (llamado HCO), polioxietilenaureiléter, polioxietilencetiléter, polioxietilenoiléter, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, poloxámero (llamado Pluronic), lecitina (incluyendo fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfolípidos refinados similares aislados de lecitina) o derivados de la misma tales como lecitina hidrogenada para empezar, gases fluorocarbonados (flon-11, flon-12, flon-21, flon-22, flon-113, flon-114, flon-123, flon-142c, flon-134a, flon-227, flon-C318, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, etc.), gases clorofluorocarbonados alternativos (HFA-227, HFA-134a, etc.), propano, isobutano, butano, dietiléter, nitrógeno gaseoso, dióxido de carbono gaseoso, cloruro de benzalconio, parabeno, fosfato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, glicerina concentrada, cloruro de benzalconio, parabeno, sales de ácido esteárico, almidón y celulosa.

**[0126]** El contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la formulación, pero es típicamente de 0,0025 a 20% en peso de la composición total. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener también otras sustancias terapéuticamente eficaces.

**[0127]** El producto farmacéutico en el que se combina el compuesto de la presente invención con otros fármacos descritos anteriormente puede constituir una sola composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención junto con los otros fármacos descritos anteriormente. Como alternativa, se proporcionan separadamente una primera composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención y una segunda composición farmacéutica que contiene otros fármacos descritos anteriormente, y estas composiciones pueden administrarse separada o simultáneamente durante un cierto periodo de tiempo. Más específicamente, el producto farmacéutico puede ser una sola formulación (fármaco de combinación) que contiene estos ingredientes eficaces conjuntamente, o puede ser múltiples formulaciones preparadas con estos ingredientes eficaces separadamente. Cuando se preparan separadamente, estas formulaciones pueden administrarse individual o simultáneamente. También, cuando se preparan separadamente, estas preparaciones pueden mezclarse usando un diluyente antes del uso para administración simultánea.

**[0128]** En estos productos farmacéuticos, la relación de mezclado de los fármacos puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la edad, sexo y peso del paciente, los síntomas, momento de administración, forma de dosificación, vía de administración, combinación de fármacos y similares. La vía de administración del producto farmacéutico puede ser administración oral y parenteral.

### **Ejemplos**

**[0129]** De aquí en adelante, la presente invención se describe adicionalmente específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos. La identificación de los



compuestos se llevó a cabo usando el espectro de RMN (300 MHz o 400 MHz), el punto de fusión, la difracción por rayos X en polvo y similares. La R y la S en la fórmula estructural significan ambas una configuración estereoquímica absoluta en un átomo de carbono asimétrico, y R\* y S\* significan ambas una configuración estereoquímica relativa en un átomo de carbono asimétrico. Cuando un sustituyente y un átomo de hidrógeno están unidos respectivamente a cada una de dos posiciones del monociclo, la relación estereoquímica de los dos sustituyentes se expresa como cis o trans y a veces puede añadirse un guion después seguido del nombre del compuesto.

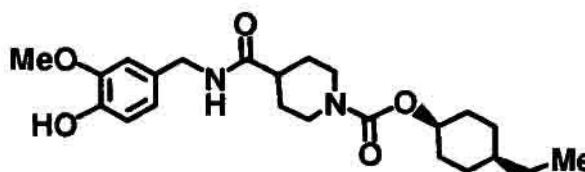
**[0130]** La medida del punto de fusión de los compuestos se llevó a cabo mediante análisis calorimétrico de barrido diferencial (aparato: producto de TA Instruments, modelo DSC Q1000, velocidad de calentamiento: 10°C/min, atmósfera: nitrógeno). Los valores de punto de fusión dados a continuación son temperaturas de inicio de fusión. Se midió la difracción de rayos X en polvo (XRD) usando un Spectris X' Pert Pro (expert) en condiciones de intervalo de ángulo de difracción 2θ de 4° a 40°, rayos de Cu Kα1 (longitud de onda 1,54060 angstrom), corriente del tubo de rayos X 40 mA, voltaje 45 kV, paso 0,01700° y tiempo de medida 101,41770 s/spaso. Se llevó a cabo la medida usando una muestra de aproximadamente 5 mg dispuesta en un portamuestras no reflectante compuesto por monocristal de Si.

**[0131] Ejemplo 1**

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoi)piperidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo:

**[0132]**

[Fórmula química 9]



**[0133]** (1) Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12,5 g) a una mezcla de clorhidrato de 4-benciloxi-3-metoxibencilamina (14,0 g), ácido 1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (11,5 g), trietilamina (14,0 ml) y cloruro de metileno (300 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó la mezcla con disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y después con salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 16,3 g de 4-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoi)piperidin-1-carboxilato de t-butilo.

**[0134]** (2) Se disolvió el producto de (1) anterior (16,3 g) en acetato de etilo (270 ml) y se añadió al mismo cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 mol/l (90 ml). Después de agitar la mezcla durante 6 horas, se añadió hexano (200 ml) a la mezcla de reacción y se filtró el cristal precipitado, obteniéndose 11,4 g de clorhidrato de *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-4-piperidincarboxamida.

**[0135]** (3) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (3,70 g) a una mezcla de cis-4-etilciclohexanol (2,33 g) y cloruro de metileno (80 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó la mezcla con agua dos veces, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron el producto de (2) anterior (4,96 g), trietilamina (14,0 ml), 4-dimetilaminopiridina (120 mg) y DMF (50 ml) al residuo y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron a la disolución de reacción acetato de etilo y tolueno, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, se secó la fase orgánica usando sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100) obteniéndose 4,61 g de 4-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoi)piperidin-1-carboxilato de cis-4-etilciclohexilo.

**[0136]** (4) Se disolvió el producto de (3) anterior (4,61 g) en etanol (50 ml) y se añadió al mismo paladio sobre carbono al 10% (160 mg) llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 12 horas, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100) obteniéndose 2,83 g del producto pretendido.

**[0137]** (5) Después de disolver el producto pretendido obtenido en (4) anterior en acetato de etilo, se añadió heptano para cristalización, se agitó la suspensión y se filtró entonces, obteniéndose un cristal. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, t), 1,14-1,32 (5H, m), 1,44-1,79 (6H, m), 1,81-1,94 (4H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,69-

2,96 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,31 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,87-4,96 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,86 (1H, d). p.f. 109°C. XRD:  $2\theta = 6,5, 10,6, 13,0, 18,0, 20,0^\circ$ .

### Ejemplos 2-12

5 [0138] Usando diversos ciclohexanoles sustituidos en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 1 y la Tabla 2 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 1.

10 [0139]

[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 2		0,87 (3H, t), 0,90-1,36 (7H, m), 1,60-1,88 (6H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,66-2,82 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,08-4,25 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,48-4,60 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,66 (1H, s a), 6,72 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 6,86 (1H, d), ((p.f. 120°C) ( $2\theta = 5,2, 7,5, 8,7, 14,9, 19,1^\circ$ ))*
Ejemplo 3		0,91 (3H, d), 1,11-1,29 (2H, m), 1,35-1,75 (7H, m), 1,77-1,91 (4H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 2,68-2,87 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,29 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,86-4,93 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 4		0,88 (3H, d), 0,94-1,10 (2H, m), 1,21-1,41 (3H, m), 1,60-1,76 (4H, m), 1,77-2,01 (4H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,68-2,82 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,28 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,48-4,60 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 5		0,85 (9H, s), 1,00-1,31 (4H, m), 1,39-1,71 (5H, m), 1,79-1,99 (4H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,69-2,90 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,29 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,87-4,94 (1H, m), 5,62 (1H, s), 5,69 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 6		0,75 (3H, s), 0,76 (3H, s), 1,11-1,39 (6H, m), 1,41-1,85 (10H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,66-2,89 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,28 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,58-4,69 (1H, m), 5,64 (1H, s), 5,71 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,86 (1H, d).

\*: disolvente cristalizado: acetato de etilo-heptano

[0140]

15

[Tabla 2]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 7		0,75 (3H, t), 0,78 (3H, t), 1,10-1,42 (6H, m), 1,43-1,91 (10H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,69-2,90 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,29 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,87-4,94 (1H, m), 5,62 (1H, s), 5,69 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 8		0,92 (8H, d), 1,18-1,48 (4H, m), 1,51-1,89 (8H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,69-2,88 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,28 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,58-4,69 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 8,87 (1H, d), ((p.f. 111°C) ( $2\theta = 4,8, 8,4, 9,6, 20,0, 23,4^\circ$ ))*
Ejemplo 9		0,71-1,01 (2H, m), 0,91 (3H, d), 1,11-1,38 (4H, m), 1,39-2,03 (7H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 2,69-2,85 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,29 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,61-4,69 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,66 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 10		0,88 (3H, d), 0,89-1,24 (2H, m), 1,35-1,90 (11H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,89-2,87 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,12-4,31 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,95-5,02 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,65 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 11		0,88 (3H, d), 1,23-1,50 (6H, m), 1,53-1,91 (7H, m), 2,20-2,33 (1H, m), 2,70-2,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,15-4,29 (2H, m), 4,38 (2H, d), 4,79-4,85 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 8,87 (1H, d).
Ejemplo 12		0,51-1,69 (1H, m), 0,88 (6H, d), 0,94-1,08 (2H, m), 1,55-1,90 (9H, m), 2,19-2,32 (1H, m), 2,69-2,69 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,30 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,97-5,04 (1H, m), 5,58 (1H, s), 5,65 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

\*: Disolvente cristalizado: etanol-agua

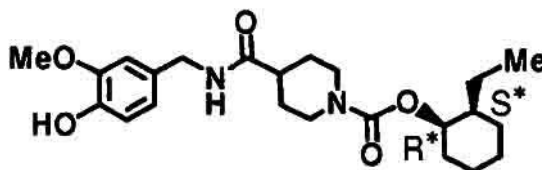
### [0141] Ejemplo 13

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de cis-2-etilciclohexilo:

5

### [0142]

[Fórmula química 10]



10

[0143] Usando 2-etilciclohexanol en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se llevaron a cabo la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1. Se separó entonces el isómero cis y se formó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose el producto pretendido.

15

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, t), 1,15-1,84 (11H, m), 1,85-1,98 (4H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,68-2,94 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,30 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,89-4,97 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,66 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,87 (1H, d).

20

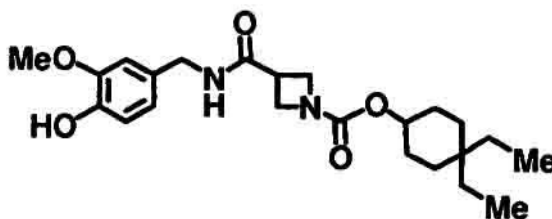
### [0144] Ejemplo 14

Preparación de 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo:

25

### [0145]

[Fórmula química 11]



30

[0146] (1) Se añadió una mezcla de bicarbonato de t-butilo (21,15 g) y THF (170 ml) con enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido azetidin-3-carboxílico (9,80 g), carbonato de potasio (26,8 g) y agua (150 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se ajustó la mezcla a pH 4 usando ácido clorhídrico 2 mol/l, se extrajo con cloroformo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo con una disolución mixta de hexano y acetato de etilo,

35

obteniéndose 19,5 g de ácido 1-(t-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico.

[0147] (2) Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,84 g) a una mezcla del producto de (1) anterior (6,33 g), clorhidrato de 4-benciloxi-3-metoxibencilamina (8,80 g), trietilamina (5,70 ml) y cloruro de metileno (160 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó la mezcla con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y entonces con salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 9,71 g de 3-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de t-butilo.

[0148] (3) Se disolvió el producto de (2) anterior (9,71 g) en cloruro de metileno (70 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) al mismo con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se neutralizó con una disolución acuosa de sodio hidratado, se extrajo con cloroformo y se lavó con salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo con una disolución mixta de hexano y acetato de etilo, obteniéndose 7,46 g de *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-3-azetidincarboxamida.

[0149] (4) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (2,69 g) a una mezcla de 4,4-dietilciclohexanol (2,00 g) y cloruro de metileno (70 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó la mezcla con agua dos veces, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron el producto de (3) anterior (3,56 g), trietilamina (3,04 ml), 4-dimetilaminopiridina (100 mg) y DMF (50 ml) al residuo y se calentó a 60°C la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y tolueno, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y entonces con salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 3,25 g de 3-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo.

[0150] (5) Se disolvió el producto de (4) anterior (3,25 g) en etanol (70 ml) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (120 mg) al mismo, llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 2,83 g del producto pretendido.

[0151] (6) Después de disolver el producto pretendido obtenido en (5) anterior en acetato de etilo, se añadió heptano para cristalización, se agitó la suspensión y se filtró, obteniéndose un cristal.

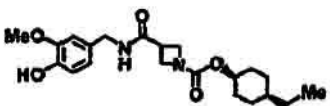
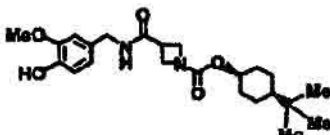
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,74 (3H, t), 0,75 (3H, t), 1,10-1,40 (6H, m), 1,41-1,59 (4H, m), 1,61-1,80 (2H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,03-4,22 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,55-4,66 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d). p.f. 95°C. XRD: 2θ = 5,6, 11,2, 13,4, 14,5, 16,8°.

### Ejemplos 15-21

[0152] Usando diversos ciclohexanoles sustituidos en lugar del 4,4-etilciclohexanol del ejemplo 14, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 3 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 14.

[0153]

[Tabla 3]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 15		0,88 (3H, s), 1,12-1,35 (5H, m), 1,42-1,61 (4H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 3,14-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,08-4,27 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,83-4,90 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 16		0,85 (9H, s), 0,94-1,05 (1H, m), 1,16-1,62 (6H, m), 1,87-2,00 (2H, m), 3,14-3,28 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,09-4,28 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,86-4,93 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,69 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d). ((cristal A, p.f. 112°C (2θ □ = 4,7, 9,4, 14,1, 16,9, 20,2*)) (cristal B, p.f. 113°C (2θ □ = 4,7, 9,3, 11,6, 16,8, 18,4°))*)

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 17		0,84 (9H, s), 0,91-1,32 (5H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 3,13-3,28 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,04-4,21 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,41-4,54 (1H, m), 5,81 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,70 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 18		0,87 (3H, s), 0,88-1,40 (4H, m), 1,41-1,82 (7H, m), 3,13-3,28 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,02-4,25 (4H, m), 4,37 (2H, d), 4,83-4,90 (1H, m), 5,78 (1H, s), 5,90 (1H, s a), 8,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 19		0,93 (6H, s), 1,04 (6H, s), 1,04-1,27 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 3,13-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,05-4,24 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,84-4,94 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 20		0,78 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,90-1,12 (3H, m), 1,21-1,69 (4H, m), 1,70-2,07 (2H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,04-4,22 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,52 (1H, dt), 5,61 (1H, s), 5,88 (1H, s a), 8,78 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 21		0,86 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,90-1,07 (2H, m), 1,19-1,75 (5H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,03-4,23 (4H, m), 4,39 (2H, d), 4,99-5,07 (1H, m), 5,02 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, d).

\*: Disolvente cristalizado del cristal A: acetato de etilo-heptano  
Disolvente cristalizado del cristal B: acetona-agua

### Ejemplos 22-25

5 [0154] Usando 4-butilciclohexanol o 4-(isopropil)ciclohexanol en lugar del 4,4-dietilciclohexanol del ejemplo 14, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 14. Posteriormente, se separaron el isómero cis y el isómero trans y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose los compuestos mostrados en la Tabla 4.

10 [0155]

[Tabla 4]

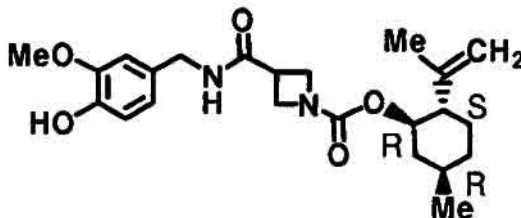
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 22		0,89 (3H, s), 1,15-1,38 (9H, m), 1,41-1,68 (4H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 3,15-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,06-4,26 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,84-4,91 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,78 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 23		0,88 (3H, s), 0,90-1,35 (11H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 3,14-3,26 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,04-4,22 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,45-4,58 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 24		0,87 (6H, s), 0,97-1,12 (1H, m), 1,19-1,59 (7H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,15-3,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,06-4,25 (4H, m), 4,39 (2H, d), 4,85-4,91 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 25		0,85 (6H, s), 0,98-1,17 (3H, m), 1,20-1,51 (3H, m), 1,68-1,77(2H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 3,12-3,25 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,04-4,20 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,44-4,57 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d).

[0156] Ejemplo 26

15 Preparación de 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidina-1-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropenil-5-metilciclohexilo:

[0157]

[Fórmula química 12]



[0158] (1) Se disolvió la *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-3-azetidincarbamoila (386 mg) del ejemplo 14 (3) en una mezcla de etanol (10 ml), ácido acético (0,5 ml) y metanol (5 ml), y se añadió paladio sobre carbono al 10% (30 mg) a la misma, llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente, obteniéndose 270 mg de *N*-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-3-azetidincarbamoila.

[0159] (2) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (248 mg) a una mezcla de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropenil-5-metilciclohexanol (182 mg) y acetonitrilo (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora, se añadieron agua y cloroformo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron el producto de (1) anterior (270 mg), trietilamina (0,56 ml), 4-dimetilaminopiridina (15 mg) y DMF (8 ml) al residuo y se calentó la disolución de reacción a 80°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se añadieron agua y cloroformo a la misma. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 65 mg del producto pretendido.

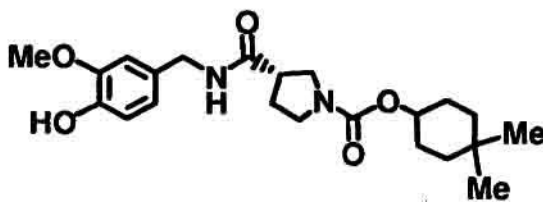
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,81-1,12 (2H, m), 0,92 (3H, s), 1,30-1,71 (4H, m), 1,67 (3H, s), 1,89-2,10 (2H, m), 3,11-3,26 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,00-4,21 (4H, m), 4,38 (2H, d), 4,61 (1H, dt), 4,69-4,80 (2H, m), 5,60 (1H, s), 5,66 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d).

## [0160] Ejemplo 27

Preparación de (S)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo:

[0161]

[Fórmula química 13]



[0162] (1) Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,12 g) a una mezcla de clorhidrato de 4-benciloxi-3-metoxibencilamina (1,26 g), ácido (S)-1-(*t*-butoxicarbonyl)pirrolidin-3-carboxílico (0,97 g), trietilamina (0,82 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó la mezcla con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y entonces salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 1,42 g de (S)-3-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo.

[0163] (2) Se disolvió el producto de (1) anterior (1,42 g) en acetato de etilo (27 ml) y se añadió al mismo cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 mol/l (9 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas, se añadió hexano (36 ml) a la mezcla y se filtró el cristal precipitado, obteniéndose 1,16 g de (S)-*N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-3-piperidincarbamoila.

[0164] (3) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (118 mg) a una mezcla de 4,4-dimetilciclohexanol (72 mg) y

acetonitrilo (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 1 hora, se añadieron agua y cloroformo y se lavaron con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron el producto de (2) anterior (190 mg), trietilamina (0,21 ml), 4-dimetilaminopiridina (10 mg) y DMF (5 ml) al residuo y se calentó a 80°C la mezcla de reacción durante 1 hora. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se añadieron a la misma agua y cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 135 mg de (S)-3-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo.

**[0165]** (4) Se disolvió el producto de (3) anterior (135 mg) en etanol (7 ml) y se añadió al mismo paladio sobre carbono al 10% (10 mg), llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 72 mg del producto pretendido.

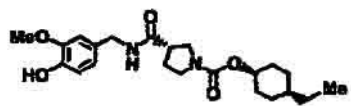
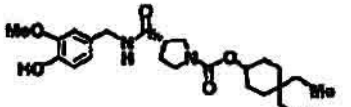
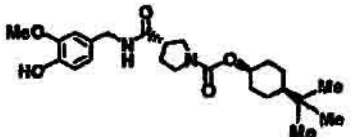
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,92 (6H, s), 1,19-1,34 (3H, m), 1,37-1,62 (3H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,06-2,28 (2H, m), 2,77-2,94 (1H, m), 3,32-3,45 (1H, m), 3,52-3,76 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,58-4,69 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,72 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).

### 20 Ejemplos 28-30

**[0166]** Usando diversos ciclohexanoles sustituidos en lugar del 4,4-dimetilciclohexanol del ejemplo 27, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 5 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 27.

**[0167]**

[Tabla 5]

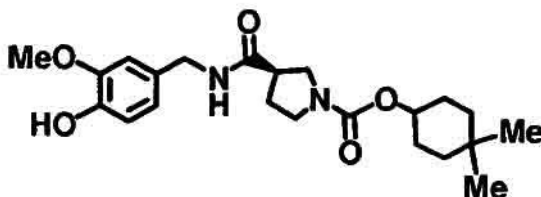
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 28		0,88 (3H, s), 1,14-1,29 (5H, m), 1,39-1,59 (4H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 2,05-2,27 (2H, m), 2,78-2,93 (1H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 3,49-3,76 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,87-4,96 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,73 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 29		0,75 (3H, t), 0,76 (3H, t), 1,10-1,34 (8H, m), 1,36-1,80 (4H, m), 1,63-1,77 (2H, m), 2,00-2,24 (2H, m), 2,75-2,91 (1H, m), 3,30-3,45 (1H, m), 3,47-3,72 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,58-4,71 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,72 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 30		0,85 (9H, s), 0,98-1,38 (4H, m), 1,40-1,61 (3H, m), 1,98-1,98 (2H, m), 2,02-2,19 (2H, m), 2,76-2,92 (1H, m), 3,31-3,44 (1H, m), 3,50-3,73 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,89-4,95 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,72 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).

**[0168]** Ejemplo 31

Preparación de (R)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo:

**[0169]**

[Fórmula química 14]



**[0170]** Usando ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico en lugar del ácido (*S*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico del ejemplo 27, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 27.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,92 (6H, s), 1,19-1,32 (3H, m), 1,37-1,62 (3H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,05-2,27 (2H, m), 2,77-2,94 (1H, m), 3,32-3,45 (1H, m), 3,52-3,76 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,58-4,69 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,72 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).

### Ejemplos 32-34

10 **[0171]** Usando diversos ciclohexanoles sustituidos en lugar del 4,4-dimetilciclohexanol del ejemplo 31, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 6 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 31.

15 **[0172]**

[Tabla 6]

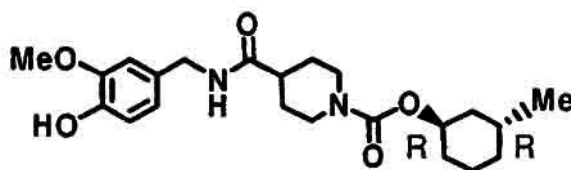
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 32		0,88 (3H, s), 1,14-1,29 (5H, m), 1,39-1,59 (4H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,04-2,27 (2H, m), 2,76-2,92 (1H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 3,49-3,76 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,87-4,96 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,73 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 33		0,75 (3H, t), 0,76 (3H, t), 1,10-1,34 (6H, m), 1,36-1,60 (4H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 2,01-2,25 (2H, m), 2,76-2,91 (1H, m), 3,30-3,45 (1H, m), 3,47-3,72 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,59-4,72 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,72 (1H, s a), 6,76 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).
Ejemplo 34		0,85 (9H, s), 0,97-1,38 (4H, m), 1,39-1,61 (3H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,02-2,19 (2H, m), 2,76-2,92 (1H, m), 3,31-3,44 (1H, m), 3,50-3,73 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, d), 4,89-4,95 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,73 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d).

20 **[0173]** Ejemplo 35

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamóil)piperidin-1-carboxilato de (1*R*,3*R*)-3-metilciclohexilo:

**[0174]**

25 [Fórmula química 15]



30 **[0175]** (1) Se añadió ácido clorhídrico 3 N (25 ml) a (+)-pulegona (5,00 g), se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas y se añadieron agua y dietiléter a la mezcla de reacción. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (*R*)-3-metilciclohexanona.

35 **[0176]** (2) En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el producto de (1) anterior (3,69 g) en THF anhidro (90 ml), se enfrió la mezcla de reacción obtenida a -78°C y se añadió a la misma una disolución de THF que contenía tris-*sec*-butilborohidruro de litio 1 M durante un periodo de 20 minutos. Después de elevar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente -30°C durante un periodo de 2 horas, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción usando dietiléter. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 2,95 g de (*1R,3R*)-3-metilciclohexanol.



**[0177]** (3) Posteriormente, usando el producto de (2) anterior en lugar del *cis*-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, obteniéndose el producto pretendido.

5 **[0178]** (4) Después de disolver el producto pretendido de (3) anterior en acetato de etilo, se añadió heptano para cristalizar el producto, se agitó la suspensión y se filtró, obteniendo un cristal.  
 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, d), 0,89-1,24 (2H, m), 1,35-1,90 (11H, m), 2,21-2,33 (1H, m), 2,69-2,87 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,31 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,95-5,02 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,65 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d). p.f. 155°C. XRD: 2θ = 6,9, 12,8, 14,8, 18,0, 20,7°.

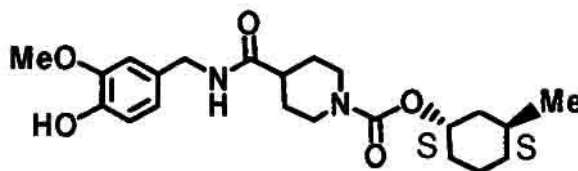
10

**[0179] Ejemplo 36**

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de (1*S*,3*S*)-3-metilciclohexilo:

15 **[0180]**

[Fórmula química 16]



20 **[0181]** Usando (-)-pulegona en lugar de la (+)-pulegona del ejemplo 35, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 35, obteniéndose el producto pretendido.  
 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, d), 0,89-1,24 (2H, m), 1,35-1,90 (11H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,69-2,87 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,12-4,31 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,94-5,01 (1H, m), 5,59 (1H, s), 5,65 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

25

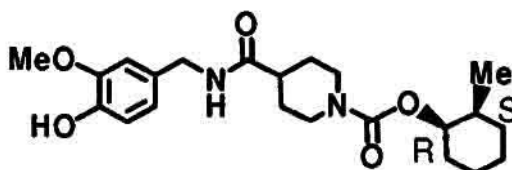
**[0182] Ejemplo 37**

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de (1*R*,2*S*)-2-metilciclohexilo:

30

**[0183]**

[Fórmula química 17]



35

**[0184]** (1) Se calentó a reflujo una mezcla de 2-metilciclohexanona (13,1 g), (2*R*,4*R*)-2,4-pentanodiol (12,2 g), *p*-toluenosulfonato de piridinio (119 mg) y tolueno (120 ml) durante 8 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con dietiléter, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 18,0 g de (2*R*,4*R*)-2,4,7-trimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undecano.

40

**[0185]** (2) En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el producto de (1) anterior (18,0 g) en cloruro de metileno anhidro (550 ml), se enfrió a 0°C la mezcla de reacción obtenida y se añadió durante un periodo de 20 minutos a una disolución de tolueno que contenía hidruro de diisobutilaluminio 1 M. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se sometió la mezcla a filtración por Celite y se extrajo el filtrado con cloroformo. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 6,50 g de (2*R*,4*R*,7*S*)-2,4,7-trimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undecano.

45

50

**[0186]** (3) Se disolvió el producto de (2) anterior (6,50 g) en acetona (80 ml), se enfrió la mezcla de reacción a

0°C y se añadió ácido clorhídrico 0,2 (10,8 ml) a la misma, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadieron agua y dietiléter a la mezcla de reacción, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3,68 g de (S)-2-metilciclohexanona.

5 **[0187]** (4) En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el producto de (3) anterior (3,68 g) en THF anhidro (130 ml), se enfrió a -78°C la mezcla de reacción obtenida y se añadió a la misma una disolución de THF que contenía tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M durante un periodo de 15 minutos. Después de elevar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 0°C durante un periodo de 3 horas, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción usando dietiléter. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= gradiente de 100/0 a 0/100), obteniéndose 2,98 g de (1R,2S)-2-metilciclohexanol.

15 **[0188]** (5) Posteriormente, usando el producto de (4) anterior en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, obteniéndose el producto pretendido.

20 **[0189]** (6) Después de disolver el producto pretendido de (5) anterior en acetato de etilo, se añadió heptano para cristalizar el producto y se agitó la suspensión y se filtró, obteniendo el cristal A. Se añadió *tert*-butilmetiléter al cristal A, dando una suspensión que se agitó y se filtró entonces, obteniéndose el cristal B. Adicionalmente, se añadieron etanol-agua al cristal A, dando una suspensión que se agitó y se filtró entonces, obteniéndose el cristal C.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, d), 1,23-1,50 (6H, m), 1,53-1,91 (7H, m), 2,19-2,32 (1H, m), 2,69-2,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,14-4,29 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,79-4,85 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d). Cristal A, p.f. 125°C, XRD: 2θ = 6,0, 10,5, 12,0, 15,6, 21,1°. Cristal B, p.f. 118°C, XRD: 2θ = 6,2, 7,1, 9,0, 10,6, 16,8°. Cristal C, p.f. 124°C. XRD: 2θ = 6,1, 6,6, 7,5, 8,6, 15,7°.

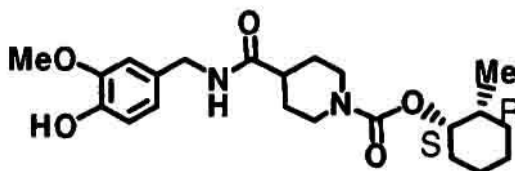
### **[0190] Ejemplo 38**

30 Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (1S,2R)-2-metilciclohexilo

### **[0191]**

[Fórmula química 18]

35



40 **[0192]** (3) Usando (2S,4S)-2,4-pentanodiol en lugar del (2R,4R)-2,4-pentadiol del ejemplo 37, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 37, obteniéndose el producto pretendido.  
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, d), 1,23-1,50 (6H, m), 1,53-1,91 (7H, m), 2,20-2,33 (1H, m), 2,70-2,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,78-4,85 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,68 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

### **Ejemplos 39 y 40**

45

**[0193]** Usando cicloheptanol o ciclohexilmetanol en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 7 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 1.

50 **[0194]**

[Tabla 7]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 39		1,35-1,74 (12H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,68-2,89 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,29 (2H, m), 4,36 (2H, d), 4,78-4,90 (1H, m), 5,58 (1H, s), 5,65 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 8,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).
Ejemplo 40		0,88-1,02 (2H, m), 1,10-1,29 (5H, m), 1,58-1,90 (8H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 2,69-2,88 (2H, m), 3,87 (2H, d), 3,88 (3H, s), 4,08-4,26 (2H, m), 4,36 (2H, d), 5,59 (1H, s), 5,66 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

**[0195] Ejemplo 41**

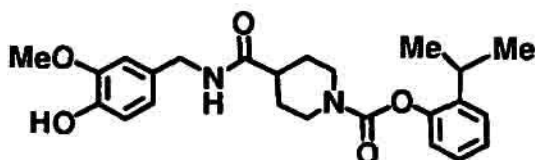
5

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo:

**[0196]**

10

[Fórmula química 19]



**[0197]** (1) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (684 mg) a una mezcla de clorhidrato de *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-4-piperidincarboxamida (1,50 g) y cloruro de metileno (25 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (10 ml) y se añadió al mismo yoduro de metilo. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,70 g del producto, se añadieron 2-isopropilfenol (131 mg), trietilamina (0,13 ml) y acetonitrilo (5 ml) a 350 mg del producto obtenido y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 8 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se añadieron agua y cloroformo a la misma. Se lavó la fase orgánica con agua y entonces salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol= gradiente de 100/0 a 90/10), obteniéndose 262 mg de 4-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo.

**[0198]** (2) Se disolvió el producto de (1) anterior (260 mg) en etanol (5 ml) y se añadió al mismo paladio sobre carbono al 10% (50 mg), llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol= gradiente de 100/0 a 90/10), obteniéndose 180 mg del producto pretendido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,22 (6H, d), 1,70-1,99 (4H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 2,99-3,12 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,20-4,39 (2H, m), 4,37 (2H, d), 5,65 (1H, s), 5,77 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,99-7,10 (1H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,25-7,31 (1H, m).

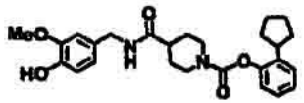
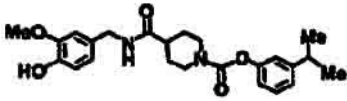
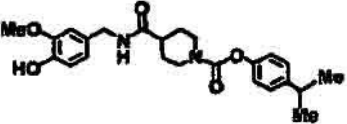
**Ejemplos 42-44**

**[0199]** Usando diversos fenoles sustituidos en lugar del 2-isopropilfenol del ejemplo 41, se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 8 haciendo reaccionar y tratando de la misma manera que en el ejemplo 41.

40

**[0200]**

[Tabla 8]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ) (punto de fusión)(p.f.) (XRD)
Ejemplo 42		1,51-1,70 (5H, m), 1,71-1,86 (4H, m), 1,88-2,07 (3H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 2,81-2,97 (1H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,22-4,42 (2H, m), 4,38 (2H, d), 5,62 (1H, s), 5,75 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,00-7,14 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,28-7,31 (1H, m).
Ejemplo 43		1,24 (6H, d), 1,65-1,98 (4H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 2,79-3,10 (3H, m), 3,88 (3H, s), 4,21-4,40 (2H, m), 4,38 (2H, d), 5,65 (1H, s), 5,78 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,89-7,00 (3H, m), 7,02-7,10 (1H, m).
Ejemplo 44		1,23 (6H, d), 1,71-1,96 (4H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 2,81-3,10 (3H, m), 3,89 (3H, s), 4,25-4,40 (2H, m), 4,37 (2H, d), 5,62 (1H, a), 5,73 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,00 (2H, d), 7,20 (2H, d).

**[0201] Ejemplo 45**

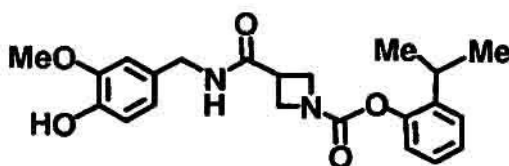
5

Preparación de 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoi)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo:

**[0202]**

10

[Fórmula química 20]



**[0203]** (1) Se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (820 mg) a una mezcla de clorhidrato de *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-3-azetidincarboxamida (1,50 g) y cloruro de metileno (25 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol= gradiente de 100/0 a 90/10), obteniéndose 1,37 g de *N*-(4-benciloxi-3-metoxibencil)-1-(imidazol-1-carbonil)azetidín-3-carboxamida.

15

20

**[0204]** (2) Se disolvió el producto de (1) anterior (1,37 g) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió yoduro de metilo al mismo. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,81 g producto, se añadieron 2-isopropilfenol (119 mg), trietilamina (0,12 ml) y acetonitrilo (5 ml) a 350 mg del producto obtenido y se calentó a reflujo durante 8 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se añadieron agua y cloroformo a la misma. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol= gradiente de 100/0 a 90/10), obteniéndose 270 mg de 3-(4-benciloxi-3-metoxibencilcarbamoi)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo.

25

30

**[0205]** (3) Se disolvió el producto de (2) anterior (260 mg) en etanol (10 ml) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (60 mg) al mismo, llevando a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol= gradiente de 100/0 a 90/10), obteniéndose 179 mg del producto pretendido.

35

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,22 (6H, d), 3,05-3,17 (1H, m), 3,23-3,35 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,12-4,35 (3H, m), 4,40 (2H, d), 4,41-4,55 (1H, m), 5,65 (1H, s), 5,79 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,02-7,10 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,25-7,33 (1H, m).

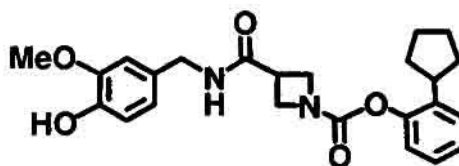
40

**[0206] Ejemplo 46**

Preparación de 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoi)azetidín-1-carboxilato de 2-ciclopentilfenilo:

[0207]

[Fórmula química 21]



5

[0208] Usando 2-ciclopentilfenol en lugar del 2-isopropilfenol del ejemplo 45, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 45, obteniéndose el producto pretendido.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,51-1,84 (6H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,32 (3H, m), 4,39 (2H, d), 4,40-4,55 (1H, m), 5,67 (1H, s), 5,86 (1H, s a), 6,77 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,01-7,09 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,25-7,32 (1H, m).

[0209] Ejemplo 47

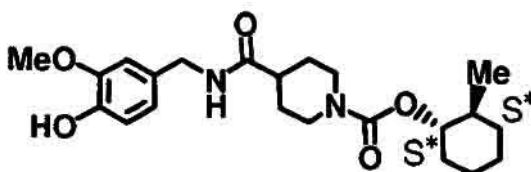
15

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de (1S\*,2S\*)-2-metilciclohexilo:

[0210]

20

[Fórmula química 22]



25 [0211] Usando (1S\*,2S\*)-2-metilciclohexanol en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, obteniéndose el producto pretendido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,91 (3H, d), 0,98-1,50 (5H, m), 1,52-2,03 (8H, m), 2,18-2,32 (1H, m), 2,69-2,84 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,12-4,35 (3H, m), 4,36 (2H, d), 5,60 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d).

[0212] Ejemplo 48

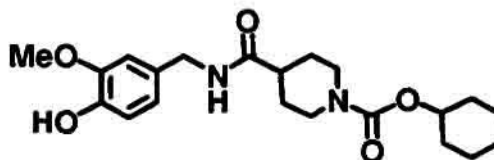
30

Preparación de 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo:

[0213]

35

[Fórmula química 23]



40 Usando ciclohexanol en lugar del cis-4-etilciclohexanol del ejemplo 1, se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, obteniéndose el producto pretendido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,22-1,58 (6H, m), 1,60-1,88 (8H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,68-2,85 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,28 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,61-4,73 (1H, m), 5,61 (1H, s), 5,67 (1H, s a), 6,75 (1H, dd), 6,77 (1H, d), 6,86 (1H, d).

**Ejemplo de ensayo**

[0214] De aquí en adelante, se muestran los resultados de las pruebas farmacológicas de compuestos representativos de la presente invención para describir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1: Estudio sobre el efecto analgésico (ensayo de filamento de von Frey usando el modelo de rata de Chung)

[0215] El presente ensayo es para medir el efecto analgésico basado en el nivel de mejora de la hiperalgesia mecánica en un modelo de dolor neuropático como indicador mediante la administración transdérmica del compuesto de la presente invención, y se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de Kim y Chung [Pain, 50, 355-363 (1992)] o el procedimiento de Tsuda y col. [Nature, 424, 778-783, 2003].

[0216] Específicamente, usando ratas macho Jcl: Wistar (7 a 9 ratas/grupo, de 5 semanas de edad en el momento de la cirugía), se lesionaron nervios espinales para inducir hiperalgesia y se midió el umbral de retirada usando filamentos de von Frey. En la cirugía, con anestesia con pentobarbital, se expuso el nervio espinal L5, se ligó cerca de la médula espinal usando una sutura de seda (5-0) y se seccionó solo periféricamente al ligamiento. Después de suturar la incisión y mantener las ratas durante 2 semanas, se sometieron las ratas al ensayo de filamento de von Frey. Se llevó a cabo la medida de la hiperalgesia mecánica aplicando filamentos de von Frey (de 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 15,0 g) a la superficie plantar del miembro trasero izquierdo, y se definió como umbral de retirada la intensidad de filamento a la que se observaba un 50% o más de comportamiento de retirada.

[0217] Después de disolver los compuestos de ensayo en una mezcla de Tween 80 y etanol, se mezcló la disolución obtenida con una pomada hidrófila para preparar una formulación con una concentración del 0,1%. Se midió el umbral de retirada antes de administrar el compuesto de ensayo para definir el valor preadministración (100%). Después de ello, una vez al día durante 2 semanas, se administró por vía transdérmica (se aplicó) la formulación con una concentración del 0,1% a la superficie plantar del miembro trasero izquierdo y se llevó a cabo el ensayo de filamento de von Frey el día siguiente de la última administración para medir el valor postadministración. Adicionalmente, se preparó la misma formulación que anteriormente, pero exenta del compuesto de ensayo, como control de vehículo y se llevó a cabo el mismo ensayo.

[0218] El efecto analgésico es una relación relativa cuando el valor de preadministración del compuesto de ensayo calculado usando la siguiente fórmula numérica es de 100%. El umbral de retirada preadministración era de 3,3 ± 0,1 g (119 casos) (el umbral de retirada de ratas operadas ficticiamente era de 10 a 15 g).

[0219]

$$\% = (\text{valor de umbral de retirada postadministración del compuesto de ensayo} / \text{valor de umbral de retirada preadministración}) \times 100$$

Se muestran los resultados en la tabla 9 siguiente.

[0220]

[Tabla 9]

Ejemplo	% del valor de preadministración	Ejemplo	% del valor de preadministración
1	220	36	209
8	191	37	236
14	241	38	243
16	218	Control de vehículo	107
35	183	Capsaicina	228

[0221] Como se muestra en la Tabla 9, la administración transdérmica (aplicación) del compuesto de la presente invención elevaba los valores de umbral de retirada aproximadamente un 200% en comparación con los valores preadministración y se observaba un efecto analgésico tan intenso como el de la capsaicina.

**Ejemplo de ensayo 2: Estudio sobre la pungencia (ensayo de frotamiento de ojos)**

[0222] El ensayo es para examinar la pungencia del compuesto de la presente invención, y se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de Jancso y col. [Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung., 19, 113-131 (1961)] y el procedimiento de Szallasi y col. [Brit. J. Pharmacol., 119, 283-290 (1996)]. Específicamente, se disolvieron los compuestos de ensayo en disolución salina fisiológica que contenía 5% de Tween 80 y 5% de etanol para dar cada concentración (10 o 30 µg/ml), se aplicó una gota de la disolución obtenida al ojo de un ratón Std: ddy macho (5

5 ratones por grupo, peso corporal de 20 a 30 g) y se contó el número de comportamientos de frotamiento protector con las patas delanteras cada minuto hasta 5 minutos después de la administración. Se calcularon entonces los recuentos medios por minuto y se definió su número máximo como el valor representativo. Adicionalmente, se llevó a cabo como control de vehículo el mismo ensayo usando disolución salina fisiológica que contenía 5% de Tween 80 y 5% de etanol. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

[0223]

[Tabla 10]

Ejemplo	Valor representativo de los recuentos de comportamiento de frotamiento protector (recuentos máximos, recuentos/min)		Ejemplo	Valor representativo de los recuentos de comportamiento de frotamiento protector (recuentos máximos, recuentos/min)	
	10 µg/ml	30 µg/ml		10 µg/ml	30 µg/ml
1	7,2	11,8	16		10,4
2		8,0	19	4,4	9,2
3	8,8	12,0	22	7,4	10,0
5		16,6	35	8,0	11,0
7		14,8	36	7,0	12,6
8	6,6	10,4	37	6,8	10,6
10	8,2	12,0	38	6,2	10,0
11	6,4	10,2	Capsaicina	20,0	
14	5,6	8,8	Control de vehículo	1,6	

10 [0224] Como se muestra en la Tabla 10, se observó un comportamiento de frotamiento vigoroso goteando capsaicina 10 µg/ml. Por otro lado, cada compuesto de los ejemplos mostrados en la Tabla 10 tenía pocos recuentos de comportamiento de frotamiento protector incluso a 30 µg/ml, revelando una baja pungencia.

### 15 Ejemplo de ensayo 3: ensayo de micronúcleo de médula ósea

[0225] Se administró por vía subcutánea cada compuesto de los ejemplos 2, 16 y 37 disuelto en disolución salina fisiológica que contenía etanol y Tween 80 a ratas CrI: CD macho dos veces cada 24 horas y se evaluó el potencial inductor de micronúcleos.

20 [0226] Como resultado, los compuestos de los ejemplos 2, 16 y 37 no elevaban la frecuencia de eritrocitos inmaduros que contienen micronúcleos a la dosificación a la que empiezan a ocurrir casos mortales y las dosificaciones a partir de ahí, dando como resultado un potencial inductor de micronúcleos nulo. Estos descubrimientos revelaron que los compuestos de la presente invención no tienen toxicidad genética.

### 25 Ejemplo de ensayo 4: Medida de la actividad agonista de TRPV1 usando el nivel de calcio intracelular como indicador de actividad biológica: procedimiento de lector de placas de imagen fluorescente (FLIPR)

30 [0227] El ensayo es para medir la elevación del nivel de calcio intracelular como indicador de la actividad agonista de TRPV1 de un compuesto de ensayo usando células de ganglio de la raíz dorsal de rata cultivadas que expresan TRPV1 abundantemente, y se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de Jerman y col. (Jerman, J. C. y col., "Comparison of effects of anandamide at recombinant and endogenous rat vanilloid receptors". *Br. J. Anaesth.*, 2002. 89(6): p. 882-7). Más específicamente, se extrajo el ganglio de la raíz dorsal de una rata Wistar de 7 días y se aislaron las células mediante tratamiento con colagenasa-tripsina. Posteriormente, se cultivaron las células primarias en un incubador a 5% de CO<sub>2</sub> y 37°C durante 2 días. El medio de cultivo usado era medio Neurobasal™ suplementado con L-glutamina, y se añadieron factor de crecimiento nervioso, suplemento N-2, penicilina-estreptomomicina y 5-fluoro-2'-desoxiuridina (día de cultivo 1 solo).

40 [0228] Se usó el sistema FLIPR<sup>TETRA</sup> (Molecular Devices Corp.) para medir la concentración de calcio intracelular. Como indicador de la actividad agonista de TRPV1, se controló la elevación de la intensidad de fluorescencia cuando se aplica un compuesto de ensayo a células de cultivo primarias de ganglio de la raíz dorsal cargadas con un reactivo fluorescente sensible a calcio. Se muestran los resultados en la Tabla 11.

[0229]

45

[Tabla 11]

Ejemplo (1 $\mu$ M)	Valor (%) cuando la intensidad de fluorescencia para capsaicina (1 $\mu$ M) es de 100%	Ejemplo (1 $\mu$ M)	Valor (%) cuando la intensidad de fluorescencia para capsaicina (1 $\mu$ M) es de 100%
1	87	26	82
2	84	27	86
3	80	28	81
4	80	29	83
5	84	30	78
6	80	31	68
7	90	32	78
8	96	33	73
9	83	34	72
10	92	35	86
11	94	36	104
12	92	37	101
13	81	38	97
14	78	39	91
15	83	40	91
16	84	41	83
17	82	42	72
18	86	43	68
19	84	44	83
20	73	45	72
21	85	46	68
22	80	47	85
23	77	48	77
24	84	Control de vehículo	0
25	71	Capsaicina	100%

5 **[0230]** Como se muestra en la Tabla 11, los compuestos de la presente invención inducían la elevación del nivel de calcio intracelular como la capsaicina, que es agonista de TRPV1.

**Ejemplo de ensayo 5: Estudio sobre el efecto analgésico en combinación con el agente terapéutico para epilepsia/dolor neuropático pregabalina (ensayo de filamento de von Frey usando el modelo de rata de Chung)**

10 **[0231]** Se realizó el estudio usando los mismos procedimientos y criterios de evaluación que en el ejemplo de ensayo 1, con la excepción de la vía de administración de los compuestos de ensayo (véase el ejemplo de ensayo 1).

15 **[0232]** Usando filamentos de von Frey, se midieron los valores preadministración de compuesto de ensayo (umbral de retirada de presión). Posteriormente, se inyectaron por vía intraplantar 50  $\mu$ l de una disolución que contenía un compuesto de ensayo o control de vehículo en el miembro trasero izquierdo usando una microjeringuilla (inyección intraplantar: administración i.pl.), y el día siguiente se midió el umbral de retirada (efecto del compuesto de ensayo solo). Después de ello, se administraron por vía oral 10 mg/kg de pregabalina y una hora después se midió el umbral de retirada (efecto combinado).

20 **[0233]** Se disolvió el compuesto de ensayo en disolución salina fisiológica que contenía Tween 80 y etanol, dando una concentración de 0,1% (p/v). Se disolvió pregabalina en agua destilada. Se usó disolución salina fisiológica que contenía Tween 80 y etanol como control de vehículo para administración i.pl.

25 **[0234]** El efecto analgésico es una relación relativa cuando el valor preadministración calculado usando la siguiente fórmula numérica es de 100%. El umbral de retirada preadministración del compuesto de ensayo era de  $3,9 \pm 0,5$  g (32 casos) (el umbral de retirada de una rata operada ficticiamente era de 10 a 15 g).

30 **(1) %= (valor de umbral de retirada postadministración del compuesto de ensayo / valor de umbral de retirada preadministración) x 100**  
**(2) %= (valor de umbral de retirada postadministración del compuesto de ensayo y pregabalina / valor de umbral de escape preadministración) x 100**



Se muestran los resultados en la Tabla 12 siguiente.

[Tabla 12]

Ejemplo	% del valor preadministración	
	(1) valor postadministración i.pl. del compuesto de ensayo	(2) valor postadministración oral de pregabalina (compuesto de ensayo o control de vehículo administrado el día antes)
Vehículo	113%	125%
8	197%	244%
16	200%	223%
37	169%	219%

5 [0235] Como se muestra en la Tabla 12, se observó el fenómeno de que los valores de umbral de retirada eran mayores cuando el compuesto de la presente invención se combinaba con pregabalina que cuando se administraban pregabalina o el compuesto de ensayo solos. Más específicamente, pueden esperarse efectos analgésicos aditivos y sinérgicos al combinar pregabalina con el compuesto de la presente invención.

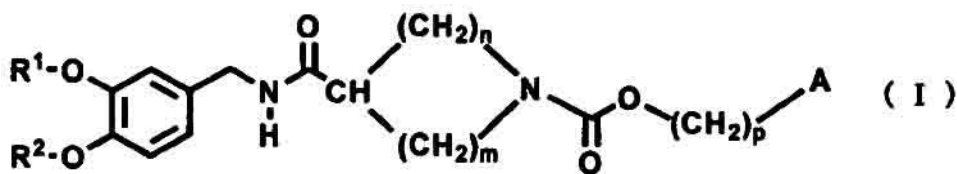
#### 10 Aplicabilidad industrial

15 [0236] Los compuestos de la presente invención, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, que tienen fuertes efectos analgésicos y menos pungencia que la capsaicina, son por ello útiles como fármaco analgésico y antiinflamatorio y también como fármaco terapéutico para los dolores causados por diversos tipos de dolores neuropáticos tales como dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino y dolor neuropático por VIH para empezar, y dolores causados por artritis reumatoide y artrosis que no se tratan suficientemente con los analgésicos existentes. Adicionalmente, los compuestos son también útiles como fármaco preventivo y/o terapéutico para jaqueca o cefalea en brotes, prurito, rinitis alérgica o no alérgica, vejiga hiperactiva, apoplejía, síndrome del intestino irritable, enfermedades respiratorias tales como asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, mucositis, úlcera gastroduodenal, síndrome del intestino inflamatorio, diabetes y obesidad.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula química 1]



en la que R<sup>1</sup> representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un grupo arilcarbonilo,

A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, un grupo arilo o un grupo heteroarilo (cada grupo puede estar sustituido en una posición sustituible con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o halógeno),

n y m, iguales o diferentes, representan cada uno el entero 1, 2 o 3,

p representa el entero 0 o 1,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que, en la fórmula (I), A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y halógeno) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 en el que, en la fórmula (I), A representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo (cada grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que, en la fórmula (I), n y m, iguales o diferentes, representan cada uno el entero 1 o 2, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 4 en el que, en la fórmula (I), n y m son ambos 2, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que, en la fórmula (I), p representa el entero 0, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que, en la fórmula (I), R<sup>1</sup> representa un grupo metilo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que, en la fórmula (I), R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (I) seleccionada del grupo consistente en

4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 3-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 2-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidín-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidín-1-carboxilato de 4-*terc*-butilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)pirrolidín-1-carboxilato de 4-*terc*-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de 4-metilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidín-1-carboxilato de 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoyl)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo,

- 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dimetilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-*tert*-butilciclohexilo,  
 5 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-butilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4,4-dietilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3,5-dimetilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 4-etilciclohexilo,  
 10 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 3-etilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilciclohexilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropenil-5-metilciclohexilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de cicloheptilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilmetilo,  
 15 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-ciclopentilfenilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 3-isopropilfenilo,  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 4-isopropilfenilo,  
 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-isopropilfenilo,  
 20 3-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de 2-ciclopentilfenilo, y  
 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,  
 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
10. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I), siendo dicho compuesto 4-(4-  
 25 hidroxi-3-metoxibencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (1*R*,2*S*)-2-metilciclohexilo, o una sal fisiológicamente  
 aceptable del mismo.
11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según una cualquiera de las  
 30 reivindicaciones 1 a 10, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento o la  
 prevención de dolor y/o inflamación.
13. Una composición farmacéutica que comprende:  
 35 el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y  
 al menos otro fármaco seleccionado del grupo consistente en un analgésico narcótico, un agente terapéutico para  
 dolor neuropático, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un  
 antidepresivo, un fármaco antiepiléptico, un espasmolítico, un anestésico, un fármaco antiarrítmico, un anestésico  
 local y un fármaco ansiolítico.
- 40 14. Una composición farmacéutica que contiene el producto farmacéutico según la reivindicación 13 como  
 ingrediente activo.
15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para uso en el tratamiento o la prevención  
 45 de dolor y/o inflamación.