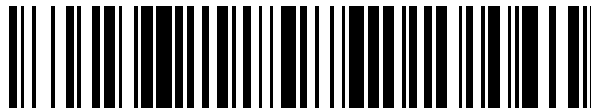


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 109**

51 Int. Cl.:

C07D 209/18 (2006.01)

C07C 237/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05745589 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 1751095**

54 Título: **Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos**

30 Prioridad:

10.05.2004 DE 102004023632

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

01.08.2014

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

**HINZE, CLAUDIA;
SUNDERMANN, BERND y
SCHICK, HANS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 482 109 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos

La presente invención se refiere a derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos para la producción de medicamentos.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Los opioides- μ clásicos, como la morfina, son muy eficaces para el tratamiento de los dolores severos a muy severos y tienen gran importancia para la terapia del dolor. No obstante, además de influir en el receptor opioide- μ , puede resultar ventajoso influir también en otros receptores opioides, en particular el receptor ORL-1, ya que los opioides- μ puros también presentan efectos secundarios no deseables, como estreñimiento y depresión respiratoria, y además pueden producir dependencia. Los receptores opioides δ , κ y ORL-1 también intervienen en fenómenos de dolor (Opioids: Introduction, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

También es sabido que una influencia en la reabsorción de la serotonina y/o noradrenalina puede tener consecuencias positivas en el espectro de los efectos y en los efectos secundarios de los opioides (por ejemplo: tramadol, véase Opioids with Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y muchos otros procesos. En un artículo de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) se muestra una sinopsis de las indicaciones o los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la alimentación, influencia en agonistas- μ como la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción de opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, metabolismo electrolítico, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes en las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

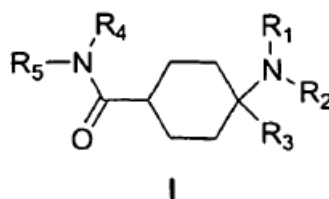
En el estado actual de la técnica (WO 02090317) se conocen compuestos estructuralmente similares que tienen afinidad por el receptor ORL-1. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna influencia de esta clase de estructura en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

En el estado actual de la técnica (EP 1325910 A) también se conocen compuestos de anillo alifáticos de cinco miembros con contenido en nitrógeno que presentan un efecto inhibitor sobre la dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV). Los documentos WO 98/19998 y WO 00/34241 dan a conocer compuestos con efecto inhibitor sobre la DPPIV.

Además se conocen derivados de ciclohexano disustituidos de forma geminal que actúan como antagonistas de la taquiquinina (WO 01/87838).

El objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición medicamentos que actuaran sobre el sistema receptor opioide y, en consecuencia, que fueran adecuados como medicamentos, en particular para el tratamiento de las diferentes enfermedades relacionadas con este sistema de acuerdo con el estado actual de la técnica o para ser utilizados en las indicaciones mencionadas en éste. Los compuestos también debían influir en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

Por consiguiente, el objeto de la invención consiste en derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos de fórmula general I



donde

5 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; CHO; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

10 o los grupos R^1 y R^2 representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁰ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

15 R^3 representa alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); naftilo, antraceno, tiofeno, benzotiofeno, furilo, benzofurano, benzodioxolano, indolilo, indano, benzodioxano, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo;

R^4 representa $-(CR^6R^7)_nR^8$; siendo n igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 R^6 significa H o alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^7 significa H, alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o COOR⁹;

o R^6 y R^7 forman un anillo (CH₂)_kCHR⁸(CH₂)_m, con k = 1, 2, 3 y m = 1, 2;

R^8 significa cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

35 R^9 significa H o alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^5 representa H o $-(CH_2)_lR^8$, siendo l igual a 1, 2 o 3; o junto con R^4 representa CH₂CH₂OCH₂CH₂ o CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂;

40 siendo R¹¹ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

45 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

Los compuestos según la invención muestran una buena unión con el receptor μ y el receptor ORL-1, pero también con otros receptores opioides. Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos también son buenos inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina. Por consiguiente, también son adecuados para el tratamiento de depresiones y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolíticos y/o para aumentar la

5

En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₅)" y "alquilo(C₁₋₃)" incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C o de 1, 2 ó 3 átomos de C, respectivamente, es decir,

10

Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

15

Para los fines de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C₃₋₈)" representa hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. En relación con "cicloalquilo", el concepto también incluye cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo S, N u O. Ventajosamente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona entre el grupo que

20

incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino.

Por el concepto (CH₂)₃₋₆ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

25

En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" representa sistemas de anillo carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Los grupos fenilo y naftilo son especialmente ventajosos.

30

La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y pudiendo el heterociclo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión a los compuestos de la estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del heteroarilo.

35

40

45

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" se entiende la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, =O, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquilo-OH, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH; S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C₁₋₆))₂, Si(alquilo(C₁₋₆))₃, Si(cicloalquilo(C₃₋₈))₃, Si(CH₂-cicloalquilo(C₃₋₈))₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo, -O-alquilo también incluye, entre otros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

55

En el sentido de esta invención, por "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo", "heteroarilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes.

Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno- como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido malónico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos un ácido (desprotonado)- como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

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

En una forma de realización preferente de los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención:

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁰ igual a H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos donde R^1 y R^2 significan, independientemente entre sí, CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo.

También son preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que:

- 5 R^3 representa ciclopentilo, ciclohexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo (C_{5-6}), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo (C_{1-2}) lineal saturado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo;

en particular

- 20 R^3 representa naftilo, tiofenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo (C_{5-6}), fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo (C_{1-2}) lineal saturado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo o 4-cloro-3-trifluorometilo.
- 30 Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que R^3 representa piridilo, sustituido o no sustituido, o fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo, en particular fenilo.

También son preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que R^6 significa H y R^7 significa H o $COOR^9$.

Además son preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que R^5 significa H.

- 35 También son preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que R^8 significa ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenafteno, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

en particular

- 45 R^8 significa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos en los que R^8 significa fenilo o indolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple.

Son totalmente preferentes los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos del grupo consistente en

- 50 clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo, diastereoisómero apolar;

clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarboxil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo, diastereoisómero polar;

clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanoico, diastereoisómero apolar;

clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanoico, diastereoisómero polar;

- 5 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

Las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL-1, que es relevante en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

- 10

Además de al menos un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención de forma retardada. Los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

- 15

- 20

- 25

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención.

- 30

Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de al menos un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido, también contenga otro principio activo, principalmente un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

- 35

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

El receptor ORL-1, pero también los otros receptores opioides, han sido identificados principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, neuropático o crónico.

- 40

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

- 45

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, catalepsia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de

- 50

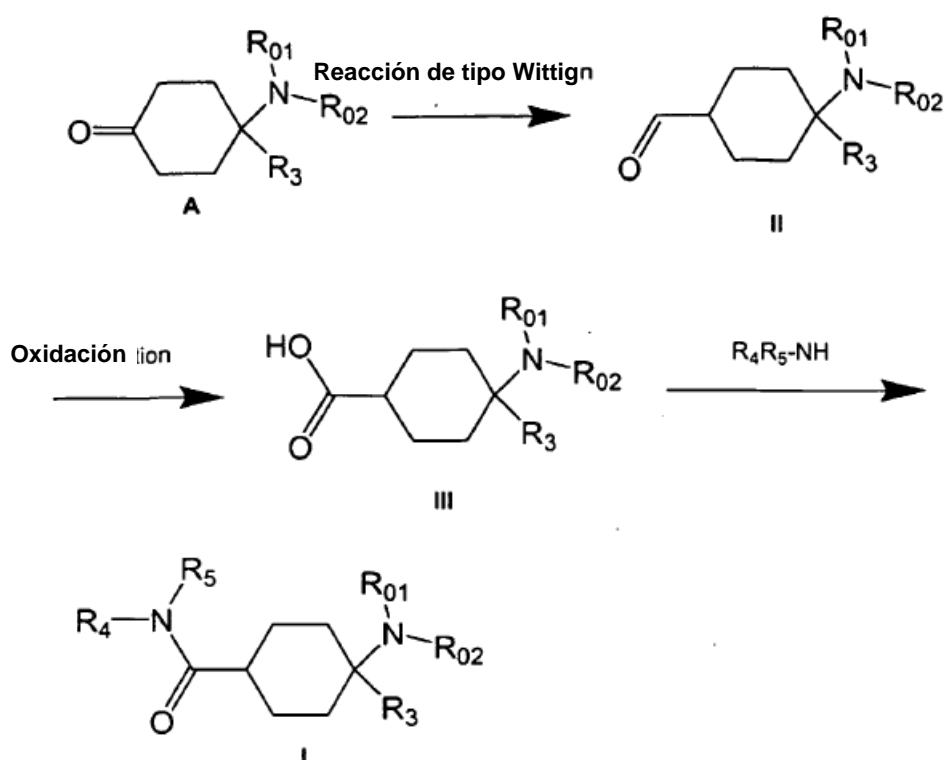
enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción de opioides.

5 En una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferible que un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento, sobre todo en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o de un humano que requiera un tratamiento para el dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

10 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y en los ejemplos.

Esquema de síntesis general:



15 R⁰¹ y R⁰² tienen el significado indicado para R¹ y R² y pueden adoptar adicionalmente el significado de un grupo protector.

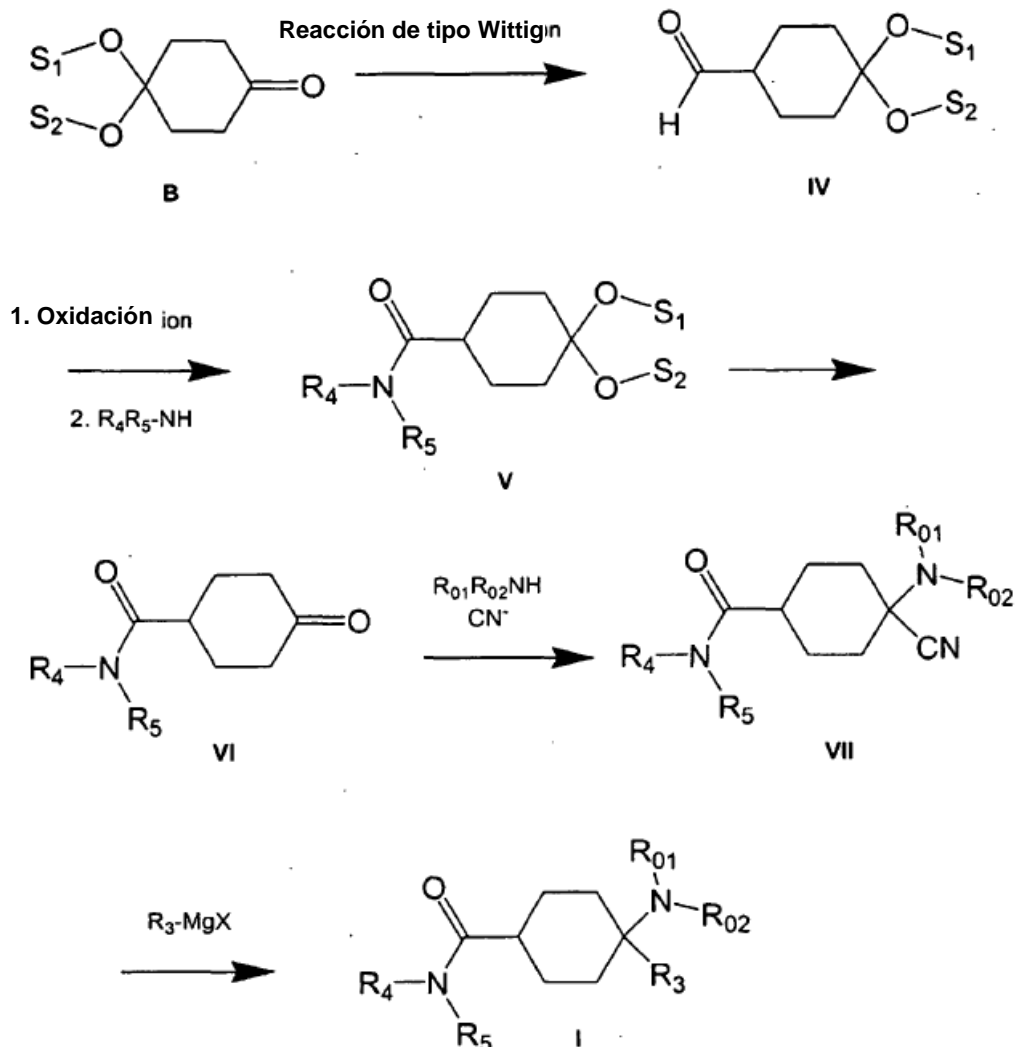
La preparación de las 4-aminociclohexanonas adecuadas de fórmula A es conocida de la literatura (Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

20 Una sal de alcóximetil-fosfonio, preferentemente cloruro de metóximetil-trifenilfosfonio o bromuro de metóximetil-trifenilfosfonio, se somete a reacción en primer lugar con una base fuerte, preferentemente terc-butilato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, y después con una 4-aminociclohexanona de fórmula A. De este modo se forma un ciclohexilcarbaldehído de fórmula II.

25 El ciclohexilcarbaldehído II se oxida con un agente oxidante adecuado, preferentemente con permanganato de potasio, óxido de cromo (VI) u otras sales de cromo (VI), para obtener el ácido ciclohexanoico correspondiente de fórmula III. El ácido carboxílico de fórmula III se somete a reacción, como tal o como su clorhidrato correspondiente, con un reactivo deshidratante, preferentemente con una carbodiimida, de forma especialmente preferente con dicitohexil-carbodiimida, en presencia de un reactivo de activación, preferentemente con 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R⁴R⁵NH, para obtener la amida correspondiente de fórmula I.

En caso dado, los grupos protectores R^{01} y R^{02} se disocian a continuación de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas.

Método de síntesis alternativo:



- 5 Una ciclohexano-1,4-diona de fórmula B protegida con los grupos S^1 y S^2 , que representan grupos protectores (por ejemplo alquilo sustituido o no sustituido, en particular $(CH_2)_n$, con $n = 2-4$), se somete a reacción en presencia de una base fuerte, preferentemente terc-butilato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, con una sal de alcóximetilfosfonio, preferentemente cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio o bromuro de metoximetil-trifenilfosfonio. En este proceso se forma un ciclohexilcarbaldehído de fórmula IV.
- 10 El ciclohexilcarbaldehído IV se oxida con un agente oxidante adecuado, preferentemente con permanganato de potasio, óxido de cromo (VI) u otras sales de cromo (VI), para obtener el ácido ciclohexanoico correspondiente. Este ácido carboxílico se somete a reacción, como tal o como su clorhidrato correspondiente, con un reactivo deshidratante, preferentemente con una carbodiimida, de forma especialmente preferente con diciclohexilcarbodiimida, en presencia de un reactivo de activación, preferentemente con 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R^4R^5NH , para obtener la amida correspondiente de fórmula V.
- 15 En el compuesto de fórmula V se disocian los grupos protectores S^1 y S^2 , con lo que se obtiene un derivado de ciclohexanona 4-sustituido de fórmula VI.

En el compuesto de fórmula V se disocian los grupos protectores S^1 y S^2 , con lo que se obtiene un derivado de ciclohexanona 4-sustituido de fórmula VI.

El compuesto de fórmula VI se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, preferentemente cianuro de potasio o TMSCN, para obtener un derivado de 1-amino-1-cianociclohexano 4-sustituido de fórmula VII.

20

El aminonitrilo de fórmula VII se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o reactivos de organolitio, de fórmula metal-R³, obteniéndose los compuestos según la invención de fórmula I.

- 5 En caso dado, los grupos protectores R⁰¹ y R⁰² se disocian a continuación de acuerdo por métodos conocidos por los especialistas.

Ejemplos

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

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

- 10 La indicación "éter" significa dietil éter, "THF" tetrahidrofurano, "DMF" dimetilformamida, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidades de sustancia, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "desc." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "% en volumen" por ciento en volumen, "% en masa" por ciento en masa, y "M" es una indicación de la concentración en mol/l.

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

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

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

Los compuestos utilizados más abajo se pueden obtener comercialmente o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o ha sido derivada del estado actual de la técnica de modo evidente para los especialistas.

4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído

- 25 46 mmol (10,0 g) de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona se disuelven en tolueno. Esta solución se añade gota a gota, a 70°C, a una suspensión de 138,1 mmol (47,33 g) de cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio y 138,1 mmol (25,82 g) de terc-butolato de potasio. La mezcla se agita durante algunas horas más a 70°C, se hidroliza con agua y se extrae con EE. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan mediante sulfato de sodio y se concentran. La resina marrón así obtenida se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el aldehído deseado en forma de una mezcla cis/trans.

30 Clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico

- 35 Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído (2,3 g, 10 mmol) en THF (60 ml). Se disolvió permanganato de potasio (3 g, 19 mmol) a 50°C en 50 ml de agua destilada, se enfrió a TA y se añadió gota a gota a la solución del aldehído, manteniéndose la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agitó durante otras 3 horas a TA. El dióxido de manganeso precipitado se aspiró y se lavó a fondo sucesivamente con THF y agua. Los filtrados reunidos se concentraron y se extrajeron con éter (3x15 ml). Después se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 2M y se extrajo de nuevo por agitación con éter (3x20 ml). La fase acuosa se concentró hasta sequedad. El residuo se secó mediante P₂O₅. El sólido se suspendió en isopropanol (30 ml), el residuo insoluble se aspiró, la lejía madre se concentró y se mezcló con éter hasta que se produjo una turbiedad. Después de 16 horas de enfriamiento, el precipitado formado se aspiró, se lavó con éter y se secó. Mediante precipitación fraccionada se obtuvieron 1,5 g (54%) de clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico con un punto de fusión de 112-130°C.
- 40

Clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (Ejemplos 1 y 2)

- 45 Se disolvieron clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico (568 mg, 2 mmol) y clorhidrato de metil éster de L-triptófano (509 mg, 2 mmol) en 5 ml de DMF anhidra y se añadió N-metilmorfolina (0,88 ml, 8 mmol). Diez minutos después se añadió 1-hidroxibenzotriazol (1 g, 8 mmol), la mezcla se enfrió a 0°C y se incorporó dicitohexilcarbodiimida (1,6 g, 8 mmol). Para el procesamiento, el precipitado se aspiró y se lavó con DMF fría. El filtrado se combinó con una mezcla de una disolución saturada de NaCl (93 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (7 ml). Luego se añadió éter, las fases se separaron, la fase de éter se secó y se concentró. A partir del residuo (1,3 g) se aisló por cromatografía una parte del diastereoisómero apolar (25 mg, 2,8%). La fase

acuosa se extrajo con EE, se ajustó a pH 10 con NaOH 1M y se extrajo de nuevo por agitación con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron. A partir del residuo (862 mg), se aislaron por cromatografía el diastereoisómero apolar (14 mg, 1,5%), el diastereoisómero polar (62 mg, 7%) y una fracción mixta (75 mg, 8,4%).

5 El diastereoisómero apolar (72 mg, 0,16 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Luego se mezcló a TA con HCl etanólico 3,3M (75 μ l, 0,24 mmol) y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se trituró con éter. El sólido formado se aspiró y se lavó con éter. De este modo se obtuvo el diastereoisómero apolar de clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenilciclohexano-carbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beige (70,2 mg, 91%) con un punto de fusión de 138-144°C (Ejemplo 1).

10 Con el diastereoisómero polar (77 mg, 0,17 mmol) se procedió de forma análoga. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero polar en forma de un sólido beige (83 mg, 99%) con un punto de fusión de 185-195°C (Ejemplo 2).

Clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanoico (Ejemplos 3 y 4)

15 Se disolvieron clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico (357 mg, 1,25 mmol) y clorhidrato de 3-fenilpropilamina (170,1 mg, 1,25 mmol) en DMF anhidra (6 ml) y se añadió N-metilmorfolina (0,28 ml, 2,5 mmol). Diez minutos después, se añadió 1-hidroxibenzotriazol (510 mg, 3,8 mmol), se enfrió a 0°C, se incorporó dicitlohexilcarbodiimida (778 mg, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 días a TA. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se enfrió durante 2 horas y el sólido se aspiró y se lavó con DMF fría. El filtrado se combinó con una mezcla fría de una disolución saturada de NaCl (46 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (4 ml). Se añadió éter y se separaron las fases. La fase de éter se secó y concentró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4x10 ml). Los extractos de diclorometano se secaron y concentraron. Los residuos de extracción se reunieron y se purificaron mediante cromatografía. De este modo se obtuvieron el diastereoisómero apolar (21 mg, 4%), una mezcla (30 mg, 7%) y el diastereoisómero polar (109 mg, 24%).

25 El diastereoisómero apolar (20 mg, 0,05 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y metil etil cetona (2 ml). Después se mezcló a TA con HCl etanólico 3,3M (25 μ l, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por destilación y el residuo se trituró con éter. El sólido formado se aspiró y se lavó con éter (2x1 ml). De este modo se obtuvo el diastereoisómero apolar de clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico en forma de un sólido amarillo claro (19 mg, 88%), con un punto de fusión de 100-105°C (Ejemplo 3).

30 Con el diastereoisómero polar (105 mg, 0,29 mmol) se procedió de forma análoga. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero polar en forma de un sólido incoloro (115 mg, 96%) con un punto de fusión de 112-115°C (Ejemplo 4).

Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención:

Medición de la unión a ORL1

35 Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión a receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 μ g de proteína de membrana por cada 200 μ l de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con c = 1 μ M.

Medición de la unión a μ

45 La afinidad de receptor por el receptor μ -opioceico humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones del derivado de ácido ciclohexanoico sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μ g proteína por 250 μ l de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor μ -opioceico humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μ l. Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 μ mol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β -counter (Microbeta-

- 5 Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor μ -opiáceo humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 $\mu\text{mol/l}$, y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC_{50} , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Medición de la reabsorción de la serotonina

- 10 Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E. G. Gray y V. P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de 5HT, estas partículas vesiculares se aíslan de la región de la médula + puente de Varolio de cerebros de ratas macho.

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

15 **Medición de la reabsorción de la noradrenalina**

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E. G. Gray y V. P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho.

- 20 En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

A modo de ejemplo se determinaron los siguientes datos de unión:

Ejemplo número	ORL-1, [1 μM]
1	34,00
3	30,00

Ejemplo número	OR μ NaI % [1 μM]
1	55
2	34
3	70,5
4	59

25

Ejemplo número	Reabsorción 5HT % inhibición [10 μM]
1	74
2	56
3	88
4	85

Ejemplo número	Reabsorción NA % inhibición [10 μM]
1	30
3	65
4	71

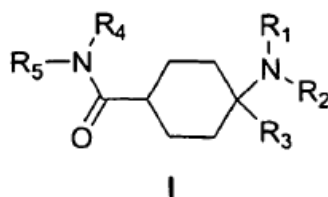
Solución parenteral de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según la invención

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

30

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ácido ciclohexilcarboxílico sustituidos de la fórmula general I,



donde

- 5 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; CHO; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 10 o los grupos R^1 y R^2 representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁰ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 15 R^3 representa ciclopentilo, ciclohexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆) unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₂); fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo;
- 20 R^4 representa -(CR⁶R⁷)_nR⁸; siendo n igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 25 R^6 significa H o alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 30 R^7 significa H, alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o COOR⁹;
- 35 o R⁶ y R⁷ forman un anillo (CH₂)_kCHR⁸(CH₂)_m, con k = 1, 2, 3 y m = 1, 2;
- 40 R^8 significa cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 45 R^9 significa H o alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R^5 representa H o -(CH₂)_lR⁸, siendo l igual a 1, 2 o 3; o junto con R⁴ representa CH₂CH₂OCH₂CH₂ o CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂;
- siendo R¹¹ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o

múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

- 5
2. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁰ igual a H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 10
3. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ y R² significan, independientemente entre sí, CH₃ o H, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo.
4. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R³ representa naftilo, tiofenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) lineal saturado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo o 4-cloro-3-trifluorometilo.
- 15
- 20
- 25
5. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizados porque R³ representa piridilo, fenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.
6. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizados porque R³ significa fenilo.
- 30
7. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizados porque R⁶ significa H y R⁷ significa H o COOR⁹.
8. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizados porque R⁵ significa H.
9. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizados porque R⁸ significa ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,
- 35
- 40
- en particular
- R⁸ significa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 45
10. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizados porque R⁸ significa fenilo o indolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple.
11. Derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 10, que forman parte del grupo

clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo, diastereoisómero apolar;

clorhidrato de 2-[(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo, diastereoisómero polar;

clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico, diastereoisómero apolar;

clorhidrato de (3-fenilpropil)amida de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanoico, diastereoisómero polar;

- 5 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.
- 10 **12.** Procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se someten a reacción a alcoximetilfosfonio, en presencia de una base fuerte, con una 4-aminociclohexanona, a continuación se oxidan con un agente oxidante adecuado, preferentemente con permanganato de potasio, óxido de cromo (VI) u otras sales de cromo (VI), y se someten a reacción en presencia de un reactivo deshidratante, preferentemente una carbodiimida, y un reactivo de activación, preferentemente 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R^4R^5NH .
- 15 **13.** Procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexanoico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se somete a reacción una ciclohexano-1,4-diona, en presencia de una base fuerte, con una sal de alcoximetil-fosfonio, se oxida con un agente oxidante adecuado, preferentemente con permanganato de potasio, óxido de cromo (VI) u otras sales de cromo (VI), se somete a reacción en presencia de un reactivo deshidratante, preferentemente una carbodiimida, y un reactivo de activación, preferentemente 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R^4R^5NH , los grupos protectores se disocian, se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, y con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organolitio, de fórmula metal- R^3 .
- 20 **14.** Medicamento que contiene al menos un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 11 y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 25 **15.** Utilización de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.
- 30 **16.** Utilización de un derivado de ácido ciclohexanoico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, catalepsia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos de aprendizaje y memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción de opioides.
- 40