

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 867**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/30** (2006.01)

**C07C 237/38** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2005 E 05757373 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1748978**

54 Título: **Compuestos opioides de carboxamido**

30 Prioridad:

**14.05.2004 US 571298 P**

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

**14.08.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**CARSON, JOHN R. y  
PITIS, PHILIP, M.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 485 867 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

Compuestos opioides de carboxamido

5 Hidrocloruro de tramadol, (1RS, 2RS)-2-(dimetil-amino)-metil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol HCl (tramadol), es un analgésico que actúa centralmente que tiene una inesperada distinción de la morfina, el analgésico opioide puro prototipo. Aunque tramadol se introdujo en la práctica clínica en la década de 1970 sin esperar diferencias mecánicas de los opiáceos, los datos reunidos hasta la fecha en estudios pre-clínicos, ensayos clínicos, informes epidemiológicos y uso extendido en pacientes indican que una diferenciación es apropiada.

10 Tramadol es un analgésico que actúa centralmente atípico porque su eficacia parece ser atribuible a los múltiples mecanismos de acción. El compuesto y sus enantiómeros se enlazan con poca afinidad a los receptores opioides  $\mu$  del roedor y humano y con menos afinidad con los receptores opioides  $\delta$  o  $\kappa$ . El metabolito O-desmetil de Tramadol se enlaza con mayor afinidad que el compuesto original, pero aún con mucha menor afinidad que la morfina. De este modo, la activación de los receptores de  $\mu$ -opioide parece ser uno de los componentes del mecanismo de acción de tramadol, pero insuficiente por sí mismos para explicar la potencia analgésica y antinociceptiva y la eficacia de tramadol.

20 Se ha sugerido un segundo componente no opioide mediante varias observaciones que incluyen la reversibilidad incompleta de naloxona en la mayoría de ensayos con modelos animales y humanos; y, la atenuación de su efecto antinociceptivo o analgésico por antagonistas no opioides. Por ello, los resultados son consistentes con contribuciones duales, opioides y no opioides, con la contribución predominante quizás siendo dependiente de la especie, ruta de administración o naturaleza particular del dolor. Se ha planteado la hipótesis de que la fuente de los mecanismos duales puede surgir de las diferentes farmacologías de los dos enantiómeros de tramadol, una siendo más de tipo opioide que la otra.

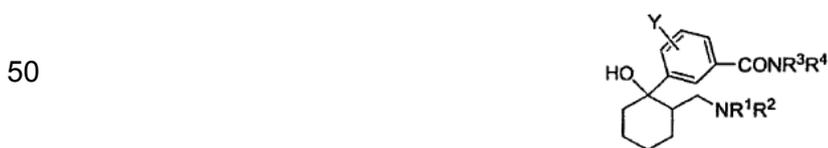
30 Los analgésicos que funcionan a través del receptor  $\mu$ -opioide son típicamente fenoles y éteres de fenol. Sufren el inconveniente de que están metabólicamente inactivados por la conversión con glucurónidos, que se excretan rápidamente. El grupo carboxamido ha resultado ser un reemplazo bioisostérico efectivo para el grupo fenol en ciertos benzomorfanos y morfinaños, que ha llevado a una serie de opioides con una vida biológica superior (Wentland, M. P., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11 (05), 623-6; Wentland, M. P. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11(13), 1717-1721; Bidlack, Jean M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 302(1), 374-380). Tramadol y los derivados del mismo se desvelan en WO 03/048113 y Arzheim.- Forschung/Drug Res. 53, 10, 2003, 681-687.

35 La preparación de ciertos 1-aryl-(2-dialquilaminometil)ciclohexano-1-oles se desvela en la solicitud PCT WO 03/080557, presentada el 10 de octubre, 2003 (Sundermann, B. et al., Cesionario Grüenthal GMBH). Un género de análogos de tramadol se desvela en la solicitud PCT WO 03/048113, presentada el 12 de junio, 2003 (Senanayake, C. H. et al., Cesionario Seprecor)

40 De este modo, hay una necesidad de dirigirse a la inactivación metabólica de tramadol que ocurre a través de la conversión de su metabolito hidroxil al glucurónido correspondiente. La presente invención sustituye el sustituyente metoxi de tramadol por un grupo carboxamido.

## Resumen de la invención

45 La presente invención proporciona compuestos opioides de carboxamido de la Fórmula (I):



55 Fórmula (I)

donde:

60  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo y alquildil donde  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico.

65  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo y alquildil donde  $R^3$  y  $R^4$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico.

Y es hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  alcoxi, halógeno o trifluorometilo;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

**Breve descripción de los dibujos**

5 La Figura 1 muestra el efecto antihiperalgésico de los Compuestos 3 y 4 en un modelo de rata con calor radiante ACF de dolor inflamatorio.

La Figura 2 muestra el efecto analgésico del Compuesto 3 en una modelo de ligadura del nervio espinal (LNE) de dolor neuropático.

10 La Figura 3 muestra los resultados de un estudio del desarrollo de tolerancia al efecto antialodínico del Compuesto 3.

15 La Figura 4 muestra los resultados de un estudio del desarrollo de tolerancia al efecto antialodínico de la morfina.

**Descripción detallada de la invención**

20 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y C<sub>1-4</sub> alquilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y metilo.

25 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

30 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo y C<sub>1-4</sub> alquildil donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo y ciclopropilo.

35 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno hidrógeno.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde Y es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi o halógeno.

40 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde Y es hidrógeno, metilo o metoxi.

45 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la Fórmula (I) donde Y es hidrógeno.

Una realización más de la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula (I) como su par enantiomérico 1R, 2R / 1S, 2S.

50 Compuestos ejemplificados de la presente invención incluyen:

3-[(1-RS, 2-SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;  
 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;  
 (-)-3-[(1R, 2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;  
 (+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;  
 55 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida;  
 N-ciclopropil-3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida; y  
 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N-metilbenzamida;

60 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (Enero), 66, 1, 1). Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, aunque no se limitan a, ácido hidroclórico, hidrobromico, hidriódico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benzosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico,

ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, aunque no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

5 Donde los compuestos de acuerdo con esta invención son quirales, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Además, los compuestos pueden existir como diastereómeros. Se entenderá que tales estereoisómeros y mezclas racémicas de los mismos están incluidas en el alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y tales pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua  
10 (esto es, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar incluidos en el alcance de esta invención.

15 A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a una cadena saturada recta o ramificada que consiste solamente en 1-8 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno; preferentemente 1-6 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno; y, más preferentemente, 1-4 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada recta o ramificada derivada de radical de alcohol por la retirada de átomo de hidrógeno del oxígeno de hidróxido del alcohol. La cadena de hidrocarburo consiste solamente en 1-8 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno; preferentemente 1-6 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno; y, más preferentemente, 1-4 átomos de carbono sustituidos por hidrógeno.

25 Los compuestos opioides de carboxamido nuevos de la presente invención son moduladores útiles de receptor  $\mu$ -opioides. En particular, los presentes compuestos opioides de carboxamido son moduladores de receptor  $\mu$ -opioides, útiles como analgésicos. Además, los presentes compuestos opioides de carboxamido son moduladores de receptor  $\mu$ -opioides útiles como analgésicos con mejores propiedades farmacocinéticas. Ejemplos de dolor que pretende estar dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, dolor centralmente mediado, dolor periféricamente mediado, dolor relacionado con lesión estructural o de tejido blando, dolor  
30 relacionado con enfermedad progresiva tal como dolor por cáncer, dolor neuropático y dolor agudo como el causado por lesión aguda, trauma o cirugía y dolor crónico como el causado por condiciones neuropáticas, neuropatía diabética periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, síndromes de dolor después de apoplejía o cefaleas en racimos o migrañas. La utilidad de los presentes compuestos como moduladores de receptor  $\mu$ -opioides puede determinarse de acuerdo con los procedimientos aquí descritos.

35 Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más de compuestos de esta invención en asociación con un transportador farmacéuticamente aceptable. Otra realización es una composición farmacéutica hecha mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable. Otra realización más de la presente invención es un método para tratar dolor  
40 modulado por un ligando  $\mu$ -opioides.

45 En el método para tratar dolor modulado por un ligando  $\mu$ -opioides se administra a un sujeto que lo necesite cualquiera de los compuestos como los aquí definidos en una dosis terapéuticamente efectiva para modular el receptor  $\mu$ -opioides. El compuesto puede administrarse a sujeto que necesite tratamiento mediante cualquier ruta convencional de administración incluyendo, aunque sin limitar, ruta oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (esto es, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.).

50 Otra realización de la invención es un método para tratar un dolor en un sujeto ya tolerante a una o más medicaciones  $\mu$ -opioides diferente al compuesto o compuestos como los aquí definidos, cuyo método comprende la administración al sujeto que lo necesite cualquiera de los compuestos como los aquí definidos en una dosis terapéuticamente efectiva para modular el receptor  $\mu$ -opioides. El compuesto puede administrarse a un sujeto que necesite tratamiento por medio de cualquier ruta convencional de administración incluyendo, aunque sin limitar, ruta oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (esto es, subcutánea, intramuscular,  
55 intradérmica, intravenosa, etc.).

60 Una dosis terapéuticamente efectiva para uso de los presentes compuestos o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos comprende un rango de dosis desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 mg, en particular desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg o, más particularmente, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de ingrediente activo por día para un humano medio (70 kg). Los opioides de carboxamido aquí descritos pueden administrarse en una dosis reducida en relación con sus equivalentes hidroxilo como los permite su perfil farmacocinético mejorado.

65 Para administración oral, una composición farmacéutica se proporciona preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto que se tratará. Ventajosamente, los

compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o el total de dosis diaria puede administrarse en dosis dividida de dos, tres o cuatro veces al día.

5 Para un experto en la técnica es aparente que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosis óptimas que se administrarán pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el sujeto particular a ser tratado, incluyendo edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutica apropiado.

10 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y regímenes de dosis o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que el uso de los compuestos de la invención como moduladores de receptor mu-opioide se requiera para un sujeto que lo necesite.

15 Las abreviaturas usadas en la presente especificación, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

20	Cpt o Cmpt	= compuesto
	d	= día/días
	DMF	= dimetilformadida
	DPPF	= 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EtOAc	= acetato de etilo
25	EtOH	= etanol
	h	= hora/horas
	HATU	= o-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	M	= molar
	MeCN	= acetonitrilo
30	MeOH	= metanol
	min	= minutos
	ta/ TA	= temperatura ambiente
	THF	= tetrahidrofurano
	TFA	= ácido trifluoroacético
35	OTf	= triflato
	TEA	= trietilamina

#### Métodos sintéticos generales

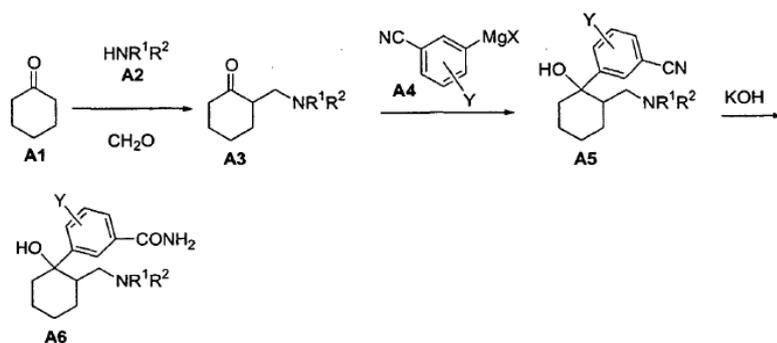
40 Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos anteriormente y se ilustran más particularmente en los siguientes esquemas. Ya que los esquemas son ilustraciones, la invención no debería interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diferentes reactivos usados en los esquemas está incluida en la habilidad de las personas versadas en la técnica.

45 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

50 Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse mediante los métodos ilustrados en el Esquema A. Ciclohexanona **A1** puede elaborarse usando una reacción Mannich con formaldehído y una amina de fórmula **A2** para dar un compuesto de fórmula **A3**, donde R1 y R2 son como se ha definido previamente. Un reactivo de aril-magnesio con función Y de fórmula A4, preparado de acuerdo con la bibliografía (Knochel, P. et al., Synlett, 2003, 6, 885-887), puede añadirse a una cetona de fórmula **A3** para dar el compuesto de fórmula **A5**. El tratamiento de un compuesto de fórmula **A5** con aniones de hidróxido proporciona compuestos de carboxamido de fórmula **A6**.

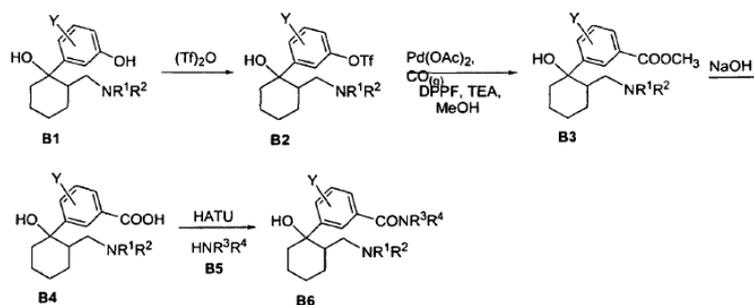
#### Esquema A

65



El Esquema B muestra una ruta sintética alternativa para compuestos de la presente invención. Comenzando con un derivado con función Y de un metabolito de tramadol, **B1**, que puede sintetizarse usando métodos conocidos en la bibliografía, el tratamiento con anhídrido trifílico proporciona compuestos de fórmula **B2**.

### Esquema B



Los compuestos de fórmula **B2** pueden convertirse en compuestos de fórmula **B3** por medio de metoxicarbonilación usando gas de monóxido de carbono que bulle a través de metanol en presencia de un catalizador de paladio y un ligando tal como (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno). Los compuestos de fórmula **B3** pueden saponificarse usando hidróxido para formar su correspondiente ácido carboxílico, **B4**. Los compuestos de la fórmula **B4** pueden además elaborarse para compuestos de Fórmula (I) acoplado el grupo carboxi con una amina de fórmula **B5** en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU en un disolvente aprótico.

Los diastereómeros de la presente invención pueden separarse mediante cromatografía de fase inversa o fase normal o mediante cristalización fraccional. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden separarse en sus enantiómeros individuales usando métodos conocidos de la bibliografía (EP 786450).

### Ejemplos Específicos

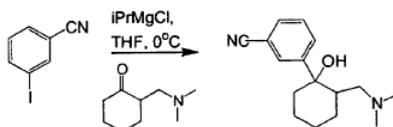
Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon de acuerdo con los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de reacción se ofrecen a modo de ilustración, para ayudar a entender la invención. Los presentes compuestos también pueden usarse como intermediarios en los siguientes ejemplos para producir compuestos adicionales de la presente invención. No se ha hecho intento de optimizar las producciones obtenidas en cualquiera de las reacciones. Un experto en la técnica sabría cómo aumentar tal producción a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

Los reactivos se compraron en fuentes comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para átomos de hidrógeno se midieron en el disolvente indicado con (TMS) como el estándar interno en un espectrómetro Bruker Biospin, Inc. DPX-300 (300 MHz). Los valores se expresan en partes por millón campo debajo de TMS. Los espectros de masa (EM) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC o un espectrómetro Agilent LC usando técnicas de electrospray. Los compuestos estereoisoméricos pueden caracterizarse como mezclas racémicas o como diastereómeros separados y enantiómeros de los mismos que usan cristalografía de rayos X y otros métodos conocidos por el experto en la técnica. Específicamente, las separaciones quirales se realizaron mediante HPLC preparativo usando una compresión axial dinámica, tipo columna Prochrom LC50. Las rotaciones ópticas se determinaron usando un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241. A menos que se señale lo contrario, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron mediante métodos estándares conocidos por aquellos expertos en la técnica de síntesis química. Los grupos sustituyentes, que pueden variar entre ejemplos, son de hidrógeno a menos que se señale lo contrario.

### Procedimiento A

**3-[(2-Dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzonitrilo**

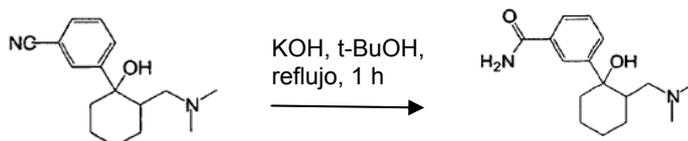
5



10 Cloruro de isopropilmagnesio (5,4 mL de una solución 2M en THF, 10,9 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de 3-yodobenzonitrilo (2 g, 8,7 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-dimetilaminoetil-ciclohexano y el baño de hielo se retiró. Después de 1 h, la reacción se enfrió con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se añadió acetato de etilo (40 mL). La fase orgánica se separó y después se extrajo con una solución acuosa de 1 N ácido hidrocórico (2 x 20 mL). Los extractos ácidos se combinaron y después se hicieron básicos con solución 2N de hidróxido de sodio. La solución básica se extrajo después con cloroformo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron ( $K_2CO_3$ ), filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar 3-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzonitrilo como una mezcla de cuatro diastereómeros (1,66 g, 73%).

20 Ejemplo 1**3-[(1-RS, 2-SR)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida, Cpt 1**

25



30 Una muestra de 3-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzonitrilo (Procedimiento A, 1,66 g, 6,4 mmol) como una mezcla de diastereómeros se disolvió en tert-butanol (20 mL), se añadió hidróxido de potasio en polvo (1,8 g, 32,1 mmol), y la reacción se sometió a reflujo durante 1 h. después de enfriar la reacción, se añadieron cloroformo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, secó ( $K_2CO_3$ ), filtró y concentró para dar 3-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida como una mezcla diastereomérica (1,6 g, 93%). La mezcla se purificó en una columna C-18 de fase inversa con 0,5% acetato de amonio en agua y acetonitrilo como eluyentes. El compuesto 1, 3-[(1-RS, 2-SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida se eluyó primero. El siguiente en eluir fue el Compuesto 2, 3-[(1-RR, 2-SS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida.

40 Un método alternativo para la separación de Compuestos 1 y 2 usa una columna C-18 y 0,01 M sulfato de sodio en agua (ajustado a pH 2,5 con ácido sulfúrico) / metanol : mezcla isocrática 85/15 y se lavó con metanol puro entre series. Las fracciones puras de Cpt 2 separado y las fracciones puras de Cpt 1 separado se trataron por separado pero de manera idéntica: los disolventes se evaporaron y la mezcla resultante (isómero puro + agua + 0,01M acetato de amonio en agua (ajustado a pH = 2,5 con ácido sulfúrico)) se inyectaron en una columna C-18 de agua pre-descargada para eliminar cualquier sal. Posteriormente, la mezcla diastereomérica pura se descargó de la columna con un gradiente de agua y metanol.

45 Ejemplo 250 **3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida, Cpt 2**

El compuesto del título se eluyó el segundo de la separación descrita en el Ejemplo 1: CIMS (M + H) m/z = 277.

55 Ejemplo 3**(-)-3-[(1R, 2R)-rel-[(2-Dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida, Cpt 3**

60 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida se resolvió después usando una columna Chiralpak AD con 100% acetonitrilo como el eluyente y con 100% etanol para enjuagar la columna entre cada inyección para dar (-)-3-[(1R, 2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]-benzamida (2,25 g): MS m/z 277,0 (MH<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25}$  -33,5 (c 1,  $CHCl_3$ ); HPLC analítica de fase inversa (gradiente 10-90% MeCN, 0,1% TFA acuoso)  $t_R$  = 1,52 min, ~99%; <sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,35-1,43 (s, 1H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,88 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,02-2,05 (m, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,43-2,46 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), J = 7,7 Hz), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,0 (s, 1H).

65

Ejemplo 4**(+)-3-[(1S, 2S)-rel-[(2-Dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida, Cpt 4**

5 El segundo compuesto para eluir de la resolución descrita en el Ejemplo 3 fue (+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-  
 [(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida, (2,3 g): MS m/z 277,0 (MH<sup>+</sup>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +33.6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>); HPLC  
 analítica de fase inversa (gradiente 10-90% MeCN, 0,1% TFA acuoso) t<sub>R</sub> = 1,49 min, ~99%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-  
 1,43 (s, 1H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 3H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,88 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,02-2,06 (m, 3H),  
 2,18 (s, 6H), 2,43-2,45 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,1 (s, 1H).

10

Procedimiento B**Ácido trifluorometanosulfónico 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-fenil éster**

15 Una muestra de 1,0 g de 60% NaH en aceite se colocó en un matraz y se lavó con hexanos. El NaH se  
 suspensión en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una muestra de 3-[(1-RS, 2-RS)-2-  
 [(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-fenol (6,3 g, 0,024 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Después de agitar durante 1 h,  
 una solución de anhídrido triflico (6 mL en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se añadió en forma de gotas. Se extrajo el baño de  
 20 hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción después se lavó con agua, salmuera y  
 se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó para dar 11 g de un aceite. El residuo pasó a través de columna de gel  
 de sílice (4:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH) para dar 7,9 g (83%) de ácido trifluorometanosulfónico 3-[(1-RS, 2-RS)-2-  
 [(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-fenil éster. MS m/z = 233 (M-OTf).

Procedimiento C

25

**Metil 3-[(1-RS, 2-RS)-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzoato**

En una botella de presión se colocó ácido trifluorometanosulfónico 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-  
 1-hidrox ciclohexil]-fenil éster (6,8 g, 0,018 mol), DMF (130 mL), MeOH (54 mL), DPPF (380 mg, 8 mol%), Pd(OAc)<sub>2</sub>  
 30 (163 mg, 4 mol%) y TEA (5,4 mL). Monóxido de carbono gaseoso se bulló a través de la mezcla de reacción durante  
 5 min y la botella se cerró y calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar, la reacción se vertió en agua y extrajo  
 con 70:30 Et<sub>2</sub>O/EtOAc (3x). Las partes orgánicas se combinaron, lavaron con agua, salmuera, secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y  
 filtraron. El disolvente se evaporó en vacuo y el residuo pasó a través de una columna de gel de sílice (90:10:1  
 35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH; NH<sub>4</sub>OH) para dar 2,5 g (48%) del compuesto del título. MS m/z=292 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,2-  
 7,4 (Ar, 4H); 3,9 (s, 3H); 2,3 (d, 1H); 2,1 (s, 6H); 1,9-1,3 (m, 10H).

Procedimiento D

40

**3-[(1-RS, 2-RS)-[(2-Dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-ácido benzoico**

Una muestra de metil 3-[(1-RS, 2-RS)-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzoato (2,5 g, 8,6 mmol),  
 MeOH (20 mL) y 3N NaOH (9 mL) se sometieron a reflujo durante 1,5 h. El MeOH se evaporó en vacuo y el residuo  
 se hizo ácido con HCl (conc.). El disolvente se evaporó en vacuo y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido se secó  
 45 durante la noche en vacuo para dar 2,2 g (92%) 3-[(1-RS, 2-RS)-[(2-dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-ácido  
 benzoico.

Ejemplo 5**3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida, Cpt 5**

50

Una muestra de 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-ácido benzoico (0,1 g, 0,36  
 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y dietilamina (0,08 mL; 0,36 mmol) se colocó en un matraz y se agitó durante 5 min. A la  
 reacción se añadió HATU (0,13 g, 0,36 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h. Se añadió agua y la fase  
 orgánica se separó, lavó de nuevo, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y filtró. El filtrado se evaporó en vacuo y el residuo pasó a través  
 55 de una columna de gel de sílice (90:10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH; NH<sub>4</sub>OH) para dar 42 mg (35%) de 3-[(1-RS, 2-RS)-2-  
 [(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida: MS m/z=333 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7-7,2 (Ar,  
 4H), 3,6 y 3,2 (bq, 4H), 2,4 (dd, 1H), 2,1 (s, 6H), 2,0-1,5 (m, 10 H), 1,1 (bt, 6H).

Ejemplo 6

60

**N-Ciclopropil-3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida, Cpt 6**

Usando el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo ciclopropilamina por dietilamina, el compuesto del  
 título se preparó en producción 45%. MS m/z = 317 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7-7,2 (Ar, 4H); 2,1 (s, 6H); 2,0-1,5  
 65 (m, 12 H); 0,5 (2t, 4H).

Ejemplo 7**3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N-metilbenzamida**

5 Usando el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo N-metilamina por dietilamina, el compuesto del título se preparó en producción 37%. MS m/z = 291 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7-7,2 (Ar, 4H); 2,9 (d, 3H); 2,1 (s, 6H); 2,3-1,5 (m, 10 H).

10 Los compuestos del 1 al 7 de la fórmula (I) en la Tabla 1 se sintetizaron usando los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 1

Cpt N°	
1	3-[(1-RS, 2-SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida
2	3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida
3	(-)-3-[(1R, 2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida
4	(+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida
5	3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida
6	N-ciclopropil-3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida
7	3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N-metilbenzamida

Ejemplos BiológicosEjemplo 1*Ensayo de Enlace de Receptor Opiode Mu y Delta en Cerebro de Rata*

35 La actividad de los compuestos de la invención como opioides se demuestra por el ensayo de enlace de receptor opioide mu y delta en cerebro de rata.

*Procedimiento*

40 Ratas machos Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kinston, NY) se mataron mediante dislocación cervical y sus cerebros se extrajeron y colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl con hielo frío (50 mM, pH 7,4). Los lóbulos centrales se separaron del resto del cerebro mediante transección coronal, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través de la unión mesencéfalo-pontino. Después de la disección, los lóbulos frontales se homogenizaron en tampón Tris en un homogenizador de cristal Teflon<sup>®</sup>. El homogenado se diluyó a una concentración de 1 g de tejido de lóbulo frontal por 100 mL tampón Tris y se centrifugó a 39.000 x G durante 10 min.

45 El gránulo se volvió a suspender en el mismo volumen de tampón Tris con varios pulsos cortos de un homogenizador Polytron. La preparación particulada se usó para los ensayos de enlace de receptor opioide. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo opioide mu [<sup>3</sup>H]DAMGO o el ligando selectivo opioide delta [<sup>3</sup>H]DPDPE a 25 °C, los contenidos del tubo se filtraron a través de láminas de filtro Whatman GF/B en un cosechador de células Brandel. Los tubos y filtros se enjuagaron tres veces con 4 mL de 10 mM HEPES (pH 7,4) y se determinó la radiactividad asociada con los círculos del filtro usando el fluido de destellos Fórmula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) en un contador de destellos.

*Análisis*

55 Los datos se usaron para calcular un valor Ki, usando Prism GraphPad.

Ejemplo 2Ensayo de Enlace [<sup>35</sup>S]GTPyS en Membranas Celulares de Humanas opioide-CHO mu

60

*Preparación de Membranas*

65 Membranas celulares humanas de mu-CHO se compraron en Receptor Biology, Inc. (Baltimore, MD). Aproximadamente 10 mg/ml de proteína de membrana se suspendieron en 10 mM TRIS-HCl, pH 7,2, 2 mM EDTA, 10% sacarosa.

Las membranas se mantuvieron a 4-8 °C. 1 mL de membrana se añadió a 15 mL de tampón de ensayo frío, que contenía 50 mM HEPES, pH 7,6, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 1 mM DTT y 1 mM EDTA. La suspensión de membrana se homogenizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 min. El gránulo se volvió a suspender en 10 ml tampón de ensayo con un Polytron.

*Procedimiento de Incubación*

Las membranas de gránulo (20 µg/ml) se preincubaron con bolitas de Ensayo de Proximidad de Destellos (SPA, 10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el tampón de ensayo. Las bolitas de SPA (5 mg/ml) acopladas a membranas (10 µg/ml) se incubaron después con 0,5 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS en el mismo tampón HEPES que contenía 50 µM GDP en volumen total de 200 µl. Se usó un rango de concentraciones de agonistas de receptor para estimular el enlace de [<sup>35</sup>S]GTPγS. En enlace basal se analizó en ausencia de agonista y el enlace no específico se analizó en presencia de 10 µM de GTPγS no etiquetado. La radioactividad se cuantificó en un TopCount Packard.

*Datos*

Los datos se calcularon de la siguiente manera:

% de basal = (estimulado – no-específico) \* 100 / (basal-no específico)

% inhibición = (% Basal de 1 µM DAMGO - % Basal de compuesto) \* 100 / (% Basal de 1 µM DAMGO – 100).

Ensayo de Enlace [<sup>35</sup>S]GTPγS en Membrana Celular NG108-15

*Preparación de Membranas*

Membranas celulares NG108-15 se compraron en Applied Cell Sciences (Rockville, MD). Una parte de 8 mg/ml se suspendió en 10 mM TRIS-HCl, pH 7,2, 2 mM EDTA, 10% sacarosa.

Las membranas se mantuvieron a 4-8 °C. 1 mL de membrana se añadió a 10 mL de tampón de ensayo frío, que contenía 50 mM HEPES, pH 7,6, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 1 mM DTT y 1 mM EDTA. La suspensión de membrana se homogenizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 min. El gránulo se volvió a suspender en 10 ml tampón de ensayo con un Polytron.

*Procedimiento de Incubación*

Las membranas de gránulo (75 µg/ml) se preincubaron con bolitas de SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el tampón de ensayo. Las bolitas de SPA (5 mg/ml) acopladas a membranas (37,5 µg/ml) se incubaron después con 0,1 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS en el mismo tampón Tris que contenía 50 µM GDP en volumen total de 200 µl. Se usó un rango de concentraciones de agonistas de receptor para estimular el enlace de [<sup>35</sup>S]GTPγS. En enlace basal se analizó en ausencia de agonista y el enlace no específico se analizó en presencia de 10 µM de GTPγS no etiquetado. La radioactividad se cuantificó en un TopCount Packard.

*Datos*

Los cálculos se realizaron de la siguiente manera:

% de basal = (estimulado – no-específico) \* 100 / (basal-no específico)

Los valores EC50 se calcularon usando el programa Prism.

Tabla 2. Parámetros de receptor opioide mu y delta in vitro

Cpt N°	Enlace opioide Mu Ki (nM)	Enlace opioide Delta Ki (nM)	GTPγS opioide Mu (EC <sub>50</sub> /eficacia relativa)	Opioide Delta GTPγS (EC <sub>50</sub> , nM)
1	1387	9875		
2	29,93	2470	Agonista	5630
3	15,48	3141	167 nM/ 75%	
4	828	>10,000	4820 nM/ 41%	
5	>10,000	>10,000		
6	5189	>10,000		
7	2121	>10,000		

Ejemplo 3*Modelo de Calor Radiante ACF de Rata de dolor inflamatorio*

5 La inyección intraplantar de Adyuvante Completo de Freund (ACF) en roedores da como resultado una  
 reacción inflamatoria fuerte de larga duración, caracterizada por una hiperalgesia crónica y pronunciada en estímulos  
 térmicos y mecánicos. Estos efectos alcanzan su pico 24-72 h después de la inyección, y también pueden durar  
 durante varios días a unas pocas semanas. Para evaluar la habilidad de los compuestos para invertir la hiperalgesia  
 10 térmica, se dio a las ratas machos Sprague-Dawley (200-350 g) una inyección intraplantar de ACF (1:1  
 ACF:solución salina, 100 µL) en su pata trasera. Después de un periodo de incubación de 24 h, se obtuvieron  
 latencias de respuesta en el Estimulador de Patas con Calor Radiante (CR) y se compararon con las latencias de  
 referencia (pre-ACF). El dispositivo CR automáticamente registró la elevación de la pata de la superficie del cristal.  
 Solamente las ratas que mostraron al menos 25% de reducción en latencia de respuesta de la referencia (esto es,  
 15 hiperalgesia) se incluyeron en más análisis. Después de la evaluación de la latencia post ACF, a las ratas se les  
 dosificó oralmente (2,5 mL/kg) con el compuesto de la prueba o el vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa, HPCM). La  
 inversión porcentual de hiperalgesia se calculó para cada animal como (Respuesta de Tratamiento – Respuesta  
 post-ACF) / (Respuesta pre-ACF – Respuesta post-ACF) x 100. Por lo tanto, un retorno a umbrales normales pre-  
 20 ACF se definió como 100% eficacia, mientras que la ausencia de cambio de umbrales post-ACF fue 0% eficacia. El  
 % medio de inversión de hiperalgesia se calculó después para cada grupo de tratamiento (n = 6-8 ratas/grupo). Los  
 compuestos 3 y 4 fueron anti-hiperalgésicos en este modelo (véase Figura 1).

Ejemplo 4*Modelo de ligadura de nervio espinal (LNE) de dolor neuropático*

25 *Animales:*

Ratas machos Sprague-Dawley que pesaban de 145 a 165 g (aproximadamente 6 semanas de edad) se  
 obtuvieron de Harlan (Indianapolis, IN). Se les proporcionó agua y comida a discreción y se mantuvieron en un ciclo  
 30 de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Los animales se alojaron en grupos bajo medio específico mantenido con barrera  
 y libre de patógenos y se les dejó aclimatarse durante no menos de 1 semana. Después de la cirugía, los animales  
 se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato con fondo sólido con dispositivos automáticos de riego a 22  
 °C y una humedad relativa de 60%. Los animales recibieron la Dieta # 8604 de Harland Tekland.

*Cirugía:*

35 Se indujo anestesia usando inhalante de isoflurano (IsoVet™) en una cámara de inducción (3-5% en 2  
 L/min de O<sub>2</sub>). Una vez recostado, el animal se extrajo y se colocó en una ojiva que administraba isoflurano inhalante  
 (0,5-2,5% a 2 L/min de O<sub>2</sub>). El área pélvica dorsal se afeitó y se frotó asépticamente con exfoliante de clorhexidina,  
 40 70% alcohol y una solución 5% clorhexidina. El animal se mantuvo en decúbito ventral sobre una almohadilla  
 térmica, y se realizó el procedimiento quirúrgico descrito por Kim y Chung (1992). Los músculos paraespinales  
 izquierdos se separaron de los procesos de la espina en el nivel de Lumbar 3 a Sacral 3 (L4-S2). Una vez retirados  
 los músculos, el proceso transversal L6 se extrajo usando unas pinzas. Los nervios espinales L4 y L5 podían  
 45 entonces visualizarse. L5 después se aisló y ligó usando material de sutura de seda 6-0. Se administró suero salino  
 caliente y una dosis de antibiótico de larga duración inmediatamente después de la operación antes de la  
 recuperación de la anestesia.

*Evaluación de alodinia mecánica:*

50 Al menos una semana después de la cirugía, los animales se colocaron individualmente en una cámara de  
 análisis Lucite con un fondo de tela mecánica. La alodinia mecánica (táctil) se midió registrando la presión a la que la  
 pata afectada se retraía de estímulos clasificados (pelos Von Frey que oscilaban entre 4,0 y 149,1 nM equivalentes a  
 0,25 a 15g presión) aplicados a la superficie plantar de la pata (entre las almohadillas) de acuerdo con el  
 procedimiento de Chaplan et al. (1994) con el fin de calcular el umbral de retirada de pata (URP). Las ratas normales  
 55 pueden soportar al menos 15g de presión sin responder. Las ratas LNE pueden responder tan poco como a 0,25g de  
 presión. Las ratas se incluyeron en este estudio solamente si su URP estaba por debajo de 4,0g.

*Prueba Von Frey de compuestos:*

60 Los animales se usaron para la prueba del compuesto entre 2 semanas y 8 semanas después de la  
 operación. Los animales siempre se pre-analizaron para el umbral de retirada de referencia el día de la prueba.  
 Después de un ayuno de 16 h, URP se evaluó a los 30 min, 1 h, 2 h, 4 h después de la dosis. Los estudios de  
 respuesta de dosis se dirigieron al mismo tiempo del efecto del pico. Los estudios se dirigieron de una manera ciega.

*Análisis estadístico:*

Los datos se normalizaron y los resultados se presentaron como % EMP (efecto máximo posible) del fármaco.

$$\% \text{ EMP} = \frac{x \text{ g/fuerza} - \text{referencia g/fuerza}}{15 \text{ g/fuerza} - \text{referencia g/fuerza}} \times 100$$

El efecto de los compuestos del ejemplo se presenta en la Tabla 3, y el Cpt 3 tuvo un valor ED<sub>50</sub> de 17 mg/kg a las 2 h (véase Figura 2).

Tabla 3. Efecto de compuestos en modelo de ligadura de nervio espinal

Cpt N°	Dosis	Valor MPE o ED <sub>50</sub>
2	3 mg/kg, i.v	87%
2	30 mg/kg, p.o	88%
3	-	ED <sub>50</sub> = 17 mg/kg
4	30 mg/kg, p.o	39%
4	30 mg/kg, p.o	95%

#### Ejemplo 5

##### Investigación de Desarrollo de Tolerancia

El desarrollo de tolerancia para el efecto analgésico de compuestos opioides mu es bien conocido. El desarrollo de tolerancia para el efecto antialodínico del Compuesto 3 se investigó administrando el compuesto a las ratas con ligadura de nervio espinal durante cinco días. El efecto antialodínico de los compuestos se evaluó los días uno y cinco. Las dosis durante cinco días no redujo el efecto antialodínico del compuesto; el efecto del compuesto fue el mismo o aumento ligeramente mediante dosis repetidas (véase figura 3).

En cambio, la tolerancia al efecto antialodínico de la morfina opioide mu típica desarrolló rápidamente poco o ningún efecto antialodínico restante después de cinco días de dosis (véase figura 4).

#### Ejemplo 6

##### Estabilidad Metabólica

La estabilidad metabólica del Compuesto 3 se investigó usando varias técnicas. El compuesto se incubó con microsomas del hígado de ratón, rata, perro y humano y se cuantificó el porcentaje restante del compuesto después de 10 min. El compuesto fue metabólicamente robusto en todas las especies analizadas. Notablemente, no se observó metabolismo del compuesto bajo estas condiciones de prueba en microsomas de hígado humano.

Tabla 4. Estabilidad metabólica in vitro de Cpt 3 en varias especies (% de Cpt restante después de 10 min de incubación con microsomas de hígado).

Especie	% restante después de 10 min
Ratón	88,2
Rata	94,2
Perro	92,6
Humano	101,4

En un estudio posterior en microsomas de hígado humano, el porcentaje de compuesto restante se determinó en varios momentos de incubación (30, 60 y 90 min). La vida media in vitro del compuesto se determinó que era > 100 minutos.

En un estudio que usa isoformas P450 humanas recombinantes, el compuesto fue solamente un inhibidor débil (IC<sub>50</sub> < 10 μM) de todas las isoformas analizadas, 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 y 1A2.

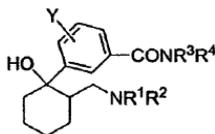
En un estudio in vitro que usó microsomas de hígado humano, no se detectó glucuronidación del compuesto.

Tomados en conjunto, estos diferentes estudios de metabolismo in vitro apuntan a la estabilidad metabólica inusual del compuesto.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)

5



10

Fórmula (I)

donde:

15  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo y alquildiil donde  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico;

20  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo y alquildiil donde  $R^3$  y  $R^4$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico;

Y es hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  alcoxi, halógeno o trifluorometilo;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y  $C_{1-4}$  alquilo.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno metilo.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo y  $C_{1-4}$  alquildiil donde  $R^3$  y  $R^4$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo y ciclopropilo.

40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Y es hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  alcoxi o halógeno.

45 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Y es hidrógeno, metilo o metoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Y es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que existe como su par enantiomérico 1R, 2R / 1S, 2S.

50 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde seleccionado del grupo consistente en:

3-[(1-RS, 2-SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;

3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;

(-)-3-[(1R, 2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;

(+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida;

55 3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N,N-dietil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida; y

3-[(1-RS, 2-RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-N-metilbenzamida;

60 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 seleccionado del grupo consistente en (-)-3-[(1R, 2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida y (+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida.

65 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde el compuesto es (+)-3-[(1S, 2S)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidrox ciclohexil]-benzamida.

**15.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación precedente y un transportador farmacéuticamente aceptable.

**5**

**16.** Un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en terapia.

**17.** Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor.

Figura 1. Efecto antihiperalgésico de Compuestos 3 y 4 en modelo de calor radiante ACF de rata de dolor inflamatorio

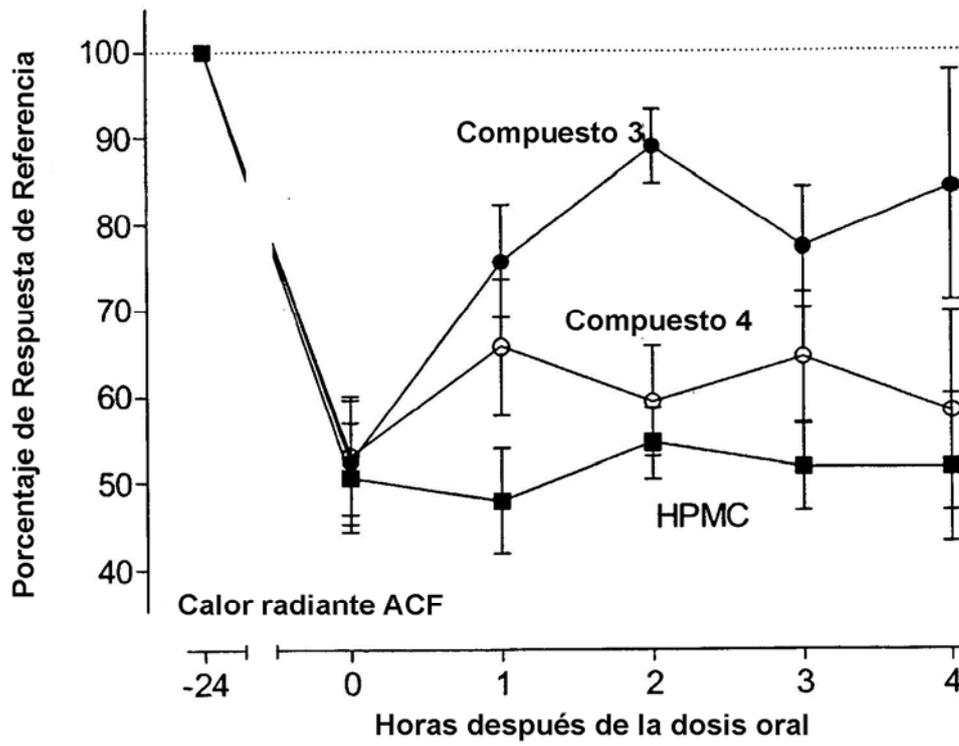


Figura 2. Efecto analgésico de Compuesto 3 en un modelo de ligadura de nervio espinal (LNE) de dolor neuropático

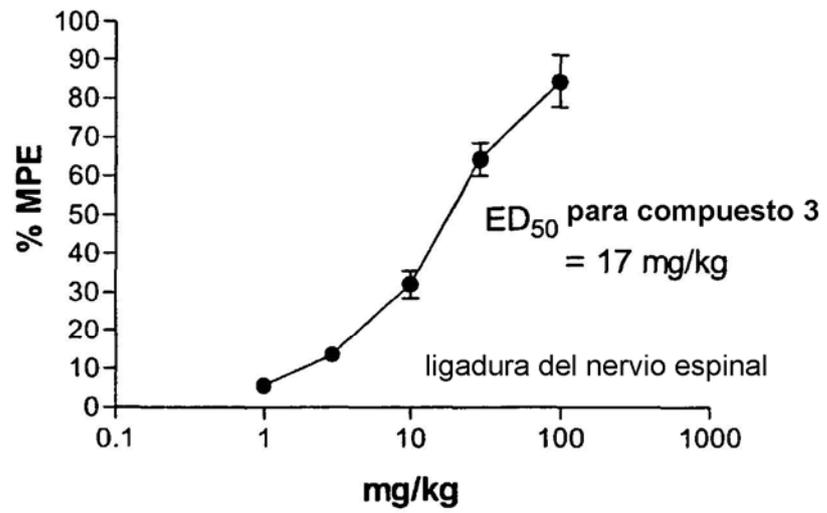


Figura 3. Estudio del desarrollo de tolerancia al efecto antialodínico de Compuesto 3

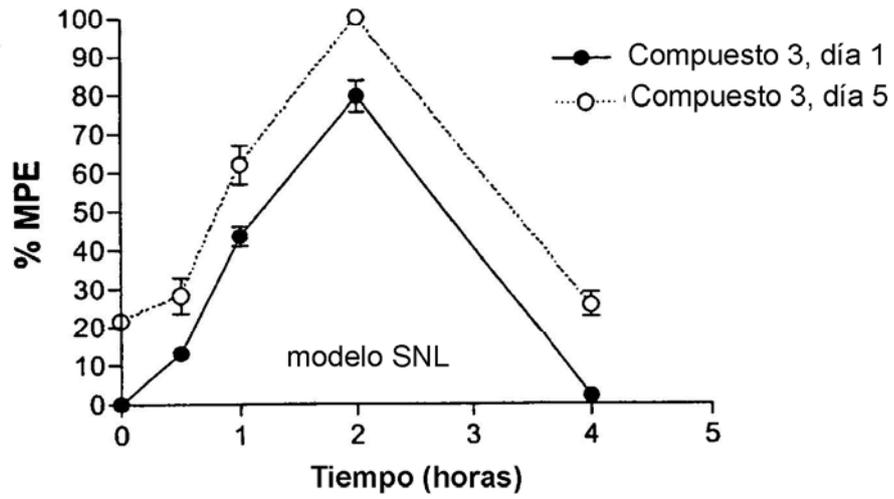


Figura 4. Estudio del desarrollo de tolerancia al efecto antialodínico de morfina.

