

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 789**

51 Int. Cl.:

**C07C 271/44** (2006.01)

**C07C 219/28** (2006.01)

**A61K 31/222** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2006 PCT/CN2006/001370**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2006 WO06133652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2006 E 06752979 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 1897867**

54 Título: **Compuestos usados para interrumpir la recaptación de 5-hidroxitriptamina y norepinefrina o tratar enfermedades tales como depresión**

30 Prioridad:

**17.06.2005 CN 200510077510**  
**07.04.2006 CN 200610073308**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.07.2017**

73 Titular/es:

**SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**(50.0%)**  
**No. 15 Chuangye Road, Yantai High-Tech Zone,**  
**Shangdong Province 264670, CN y**  
**LI, YOUXIN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZHANG, LUPING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 624 789 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 usados para interrumpir la recaptación de 5-hidroxitriptamina y norepinefrina o tratar enfermedades tales como depresión

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos, sus procesos de preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y usos de los mismos para la inhibición de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA) y para el tratamiento o terapia complementaria de trastornos del sistema nervioso central, tales como depresión, etc.

**Técnica anterior**

- 10 Se informa que la venlafaxina de fórmula (II), 1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, es un inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA), y se usa ampliamente para el tratamiento de trastornos de depresión, etc. Además, después de ser captado el compuesto de fórmula (II), se metaboliza en el hígado para formar un metabolito fuertemente activo (III), 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol, y metabolitos débilmente activos, (IV), 1-[2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, y (V), 1-[2-metilamino-1-(4-
- 15 hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol, en el que los compuestos (II) y (III) tienen los mismos efectos terapéuticos (véanse, por tanto, los documentos US4535186, US20040176468, US20040147601, US20030191347, descripción de Wyeth Effexor).

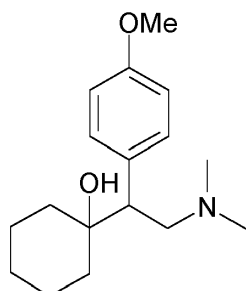
- Yardeley et al. (J. Med. Chem., 1990, 33:2899-2905) se refiere a derivados de 2-fenil-2-(1-hidroxicicloalquil)etilamina y su capacidad para inhibir la unión de receptores de imipramina y la captación sinaptosómica de norepinefrina y serotonina.
- 20

El documento US2004/181093 se refiere a un proceso para la preparación de derivados de fenetilamina.

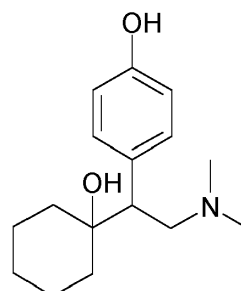
El documento CN1706813 se refiere a precursores de venlafaxina que contienen grupos de ácido graso de cadena larga.

- 25 El documento US6.348.494 se refiere a O-alfa-aciloxialquil éteres del metabolito de venlafaxina 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenol.

- En comparación con la captación del compuesto (II), la captación directa del compuesto (III) para tratar enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, especialmente depresión, tiene la ventaja del principio de uso de un único compuesto activo, facilita el ajuste de dosificación y los efectos terapéuticos, alivia efectos secundarios, y reduce el riesgo de interacción con otros fármacos (véase el documento US6673838). Sin embargo,
- 30 el compuesto (III) con más grupos hidroxilo produce el aumento de hidrofiliia, y, por tanto, disminuye la velocidad de absorción mediante la vía oral o transdérmica y conduce a posiblemente más efectos secundarios pre-sistema debido a fármaco no absorbido. Para vencer los inconvenientes anteriores del compuesto (III), se sintetizan una serie de derivados [compuestos de fórmula (I)] del compuesto (III), y estos compuestos como los profármacos del compuesto (III) se metabolizan *in vivo* para producir el compuesto (III), presentando así efectos terapéuticos.

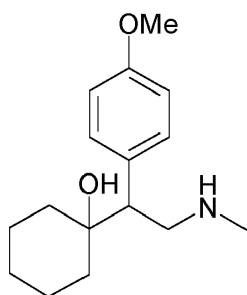


( II )

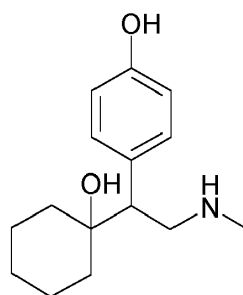


( III )

35



( IV )

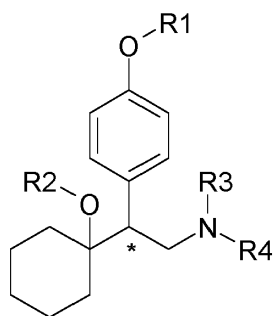


( V )

Contenido de la invención

5 El fin de la presente invención es desarrollar nuevos compuestos que se usen como profármacos del inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA), y especialmente se usen para el tratamiento de depresión, etc. Los compuestos de fórmula (I) obtenidos así tienen la ventaja del principio de uso de un único compuesto activo, facilitan el ajuste de dosificación y efectos terapéuticos, alivian efectos secundarios, reducen el riesgo de interacción con otros fármacos, elevan la biodisponibilidad, y reducen los efectos secundarios pre-sistema debido a fármaco no absorbido.

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), sus isómeros ópticos o sales farmacéuticamente aceptables, que se usan como profármacos de inhibidores de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA), y especialmente se usan para el tratamiento de enfermedades asociadas al sistema nervioso central tales como depresión, etc.

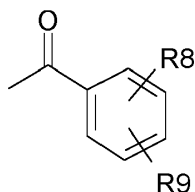


( I )

en la que

15 el centro quiral (\*) puede ser R, S o RS (mezcla racémica);

R1 es un ariloilo que tiene 7-20 átomos de carbono según la fórmula

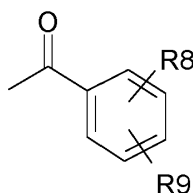


20 en la que R8 y R9 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo saturado que tiene 1-6 átomos de carbono, o alcoxilo que tiene 1-6 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-6 átomos de carbono, OH, Cl, F, CN, carboxilo y grupo éster que tiene 1-6 átomos de carbono;

R2 es hidrógeno;

R3 y R4 son metilo.

El ariloilo anterior es preferentemente:

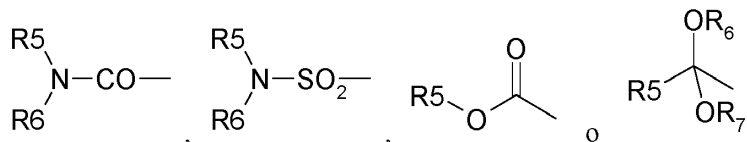


en la que R8 y R9 están seleccionados independientemente hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor o carboxilo.

Además, la presente invención también se ocupa de una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención, su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferentemente dicha composición se usa en un modo de administración oral, por inyección, transdérmica, nasal, mucosa o por inhalación.

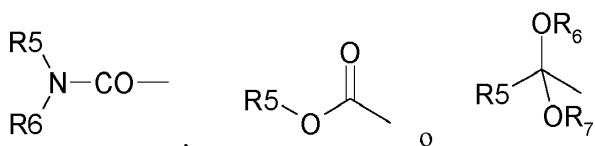
La composición farmacéutica según la invención es una forma de dosificación normal, de liberación sostenida, de liberación controlada, específica de sitio o de liberación rápida o disgregante.

La solicitud también describe compuestos de fórmula (I) en la que R8 y R9 están seleccionados independientemente de cicloalquilo que tiene 4-10 átomos de carbono, o hidroxialquilo o hidrato de carbono que tiene 1-10 átomos de carbono, además de grupo acilo C1-C10 orgánico que contienen oxígeno, nitrógeno y flúor, azufre, fósforo u otros heteroátomos; o los siguientes grupos:



en la que R5, R6 y R7 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo saturado que tiene 1-10 átomos de carbono o alquilo insaturado que tiene 2-20 átomos de carbono, o arilo que tiene 6-20 átomos de carbono, tal como fenilo o bencilo con sustituyente que tiene 1 a 10 carbonos o fenilo sin sustituir o bencilo, etc.

La solicitud también describe compuestos de fórmula (I) en la que R2 está seleccionado de alquilo saturado que tiene 1-20 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-20 átomos de carbono, arilo que tiene 6-20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 4-10 átomos de carbono, hidroxialquilo o sustituyente de hidrato de carbono que tiene 1-10 átomos de carbono, alquilo saturado que tiene 1-20 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-20 átomos de carbono, preferentemente formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutirilo, acilo graso saturado o insaturado; arilo que tiene 7-20 átomos de carbono, preferentemente benzoilo con sustituyente que tiene 1 a 10 carbonos o benzoilo sin sustituir; cicloalquilo que tiene 4-10 átomos de carbono, hidroxialquilo o hidrato de carbono que tiene 1-10 átomos de carbono, grupo acilo C1-C10 orgánico que contiene oxígeno, nitrógeno y flúor, azufre, fósforo u otros heteroátomos o los siguientes grupos:



en la que R5, R6 y R7 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo saturado que tiene 1-20 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-20 átomos de carbono, o arilo que tiene 6-20 átomos de carbono, tal como fenilo o bencilo con sustituyente que tiene 1 a 10 carbonos o fenilo sin sustituir o bencilo, etc.;

La solicitud también describe compuestos de fórmula (I) en la que R3 y R4 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo saturado que tiene 2-20 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-20 átomos de carbono, arilo que tiene 6-20 átomos de carbono tal como fenilo o bencilo con sustituyente que tiene 1 a 10 carbonos o fenilo sin sustituir o bencilo; cicloalquilo que tiene 4-10 átomos de carbono, hidroxialquilo o hidrato de carbono que tiene 1-10 átomos de carbono, además de alquilo C1-C10 orgánico que contiene oxígeno, nitrógeno y flúor, azufre, fósforo u otros heteroátomos, etc.

La solicitud también describe R1 como un alcoxilo que tiene 1-10 átomos de carbono o ariloxilo que tiene 7-10 átomos de carbono, 1,1-dialquiloalquilo que tiene 1-10 átomos de carbono, y alquilaminocarbonilo que tiene 1-10 átomos de carbono; R2 es hidrógeno; R3 y R4 son metilo.

Según la presente invención, el término "isómeros ópticos" se refiere a los isómeros ópticos R o S o mezclas racémicas RS de los compuestos (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales sales farmacéuticamente aceptables se eligen preferentemente de entre clorhidrato, sulfato, maleato, succinato o cualquier sal formada con otro ácido farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención, los compuestos representativos de fórmula (I) son:

- Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 5 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Fluorobenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 2-Carboxilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 10 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metil)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metoxi)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Fluorobenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-fluoro)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 4-Metoxibenzoato de 1-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-ciclohexilo,  
 15 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metoxi)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 N-metilcarbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 N,N-dimetilcarbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,  
 Etilcarbonato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo  
 y sus diversas sales e isómeros ópticos.

- 20 La presente invención también se ocupa de un compuesto de fórmula (I), su isómero óptico y sales farmacéuticamente aceptables para inhibir o bloquear la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) y para tratar enfermedades asociadas al sistema nervioso central.

- Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que incluyen sus isómeros ópticos y mezclas racémicas, además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la fabricación de un  
 25 medicamento para inhibir o bloquear la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) y para tratar enfermedades asociadas al sistema nervioso central. En realidad, dichos compuestos de la invención pueden procesarse según métodos convencionales para la fabricación de medicamentos en la materia, para formar formas de dosificación apropiadas, tales como formas de dosificación para administración por vía oral, inyección, transdérmica, nasal, mucosa o por inhalación. Las formas de dosificación para administración por vía oral pueden  
 30 ser comprimidos sólidos o cápsulas o cápsulas blandas o píldoras, además de disoluciones o suspensiones o emulsiones o polvos, pueden ser formas de dosificación normal o formas de dosificación de liberación sostenida o de liberación controlada o de administración específica de sitio o de liberación rápida o disgregantes. Las formas de dosificación para administración por inyección pueden ser inyección intravenosa o inyección subcutánea o inyección intramuscular o inyección intraperitoneal, pueden ser disoluciones o suspensiones o emulsiones, y pueden ser  
 35 formas de dosificación normales o de acción prolongada tales como implantes, microesferas o geles. Las formas de dosificación para administración transdérmica pueden ser parche transdérmico, geles u otras formas. La administración por inhalación puede ser disoluciones, suspensiones, emulsiones o polvos. Las formas de dosificación para administración mucosa pueden ser disoluciones, suspensiones, emulsiones, polvos o supositorios.

- La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de  
 40 compuesto de fórmula (I), y vehículos o diluyentes compatibles y farmacéuticamente aceptables. Los vehículos pueden ser cualquier extracto orgánico inerte o extracto inorgánico, tales como agua, gelatina, celulosa, almidón, etc., u otras sustancias farmacéuticamente activas, y otros aditivos convencionales, tales como estabilizadores, agentes humidificantes, emulsionantes, aromatizantes y tampones, etc.

- Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que incluyen sus isómeros ópticos y mezclas racémicas, además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relevantes, por ejemplo, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, estar  
 45 aterrorizado, agorafobia, trastornos de estrés postraumático, trastornos disfóricos premenstruales, fibromialgia, falta de concentración, síndrome obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad social, trastornos autísticos, esquizofrenia, obesidad, hiperorexia nerviosa y anorexia nerviosa, síndrome de Tourette, rubor vasomotor, adicción a la cocaína o

el alcohol, trastorno sexual, trastorno fronterizo de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolores, síndrome de Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson y epilepsia, etc., por dosificación única o múltiple de 1 mg a 1000 mg por día.

#### Breve descripción de los dibujos

5 La Fig. 1 muestra el metabolismo *in vivo* del profármaco clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo en ratas, en el que A representa administración intravenosa, B representa administración por vía oral; en el grupo I, □ representa el profármaco: 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo, y ■ representa el metabolito activo: el compuesto (III); en el grupo II, ○

10 representa el profármaco: 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo, y ● representa el metabolito activo: el compuesto (III).

La Fig. 2 muestra la absorción y metabolismo *in vivo* de succinato de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (el compuesto III) (Succinato de ODV) (representado por -□-) y sus profármacos: clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo (Benzoato) (representado por -▲-), clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo (4-Metilbenzoato) (representado por -◆-) y succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo (4-Metoxibenzoato) (representado por -▽-), en Beagles, en los que todas las concentraciones en sangre son de compuesto de metabolito activo (III).

15

#### Modos específicos para llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra además, pero no está limitada, por los siguientes ejemplos. Se añadieron 2,52 g (10 mmoles) del compuesto (III) y 9,98 mmoles de cloruro de acilo orgánico en 100 ml de diclorometano, se agitaron y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron gota a gota 1,05 g (9,9 mmoles) de trietilamina en disolución de diclorometano (aproximadamente diez minutos), luego se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución de reacción se lavó con 50 ml de agua y se separó, entonces la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el producto (compuesto VI) se secó a vacío.

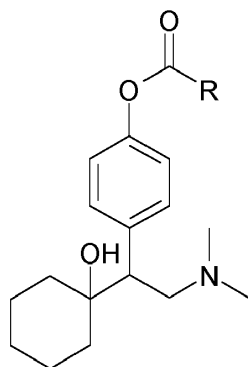
20

#### 25 Formación de sal (por ejemplo, clorhidrato) del compuesto VI

Se enfriaron 30 ml de disolución anhidra de éter que contenía 5 mmoles del producto anterior a 0 °C, y entonces se añadió disolución de éter 1 M que contenía 4,8 mmoles de cloruro de hidrógeno bajo gas nitrógeno. La precipitación aceitosa se lavó con éter anhidro repetidamente, y luego se secó a vacío. La mayoría de los productos fueron sólido similar a espuma amorfa.

30 Según el esquema de reacción anterior, se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos.

#### **Ejemplo 1. Síntesis de monoéster fenílico de ácido carboxílico [fórmula (VI)] del compuesto (III)**

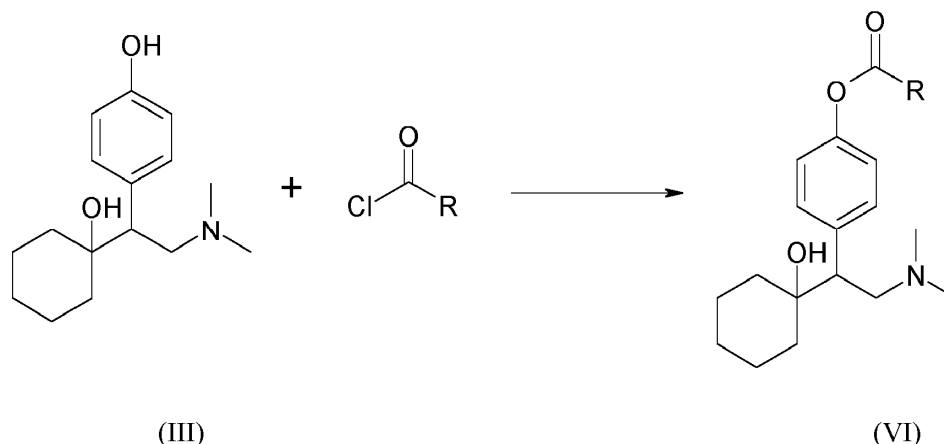


( VI )

El compuesto (III) se sintetizó según el documento US4535186.

A. Métodos y procesos generales

Fórmula de reacción general:



en la que R es fenilo, toliilo, metoxifenilo, u otro arilo, etc.

- 5 Se tomó el 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo como ejemplo.

Se disolvieron 10 g de desmetil-venlafaxina (compuesto III) en 200 ml de piridina anhidra, y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de 4-metilbenzoilo equimolar disuelto en tetrahidrofurano anhidro, y la reacción se realizó a esta temperatura con agitación durante 5 horas. Entonces, se eliminó la mayoría del disolvente por evaporación a vacío.

- 10 El residuo se vertió en 400 ml de agua, se ajustó con agitación hasta que el pH fue 9, y se guardó durante la noche. El precipitado sólido se separó por filtración, se lavó con agua tres veces y se secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó con 80 ml de etanol anhidro/acetato de etilo (1:1) para obtener 8,0 g de sólido blanco con un punto de fusión de 159,0-162,2 °C y un rendimiento del 55,2 %.

B. Preparación de sal de clorhidrato:

- 15 Se añadieron 20 ml de etanol anhidro a 2,0 g del producto anterior, se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta que se disolvió todo el producto, entonces el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, el producto se lavó con etanol anhidro tres veces y se disolvió añadiendo acetato de etilo. El sólido precipitado se separó por filtración para obtener 2,0 g de sólido cristalino blanco que tenía un punto de fusión de 203,2-206,5 °C.

Según este método, se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos.

- 20 Compuesto 1.1: 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,14-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,11 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,42 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 5,02 (1H, br, -OH), 7,11, 7,27, 7,40, 8,00 (8H, d, d, d, d, Ar-H);

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,40, 21,65 (2C), 24,79, 39,89, 40,81 (2C), 45,89 (2C), 57,94, 76,57, 120,19 (2C), 123,01 (2C), 126,42, 127,95 (2C), 128,13 (2C), 136,97, 141,90, 147,42, 164,18;

- 25 Punto de fusión: 159,0-162,2 °C, punto de fusión de su sal de clorhidrato: 203,2-206,5 °C.

Compuesto 1.2: Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo

Todas las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el cloruro de 4-metilbenzoilo se sustituyó con cloruro de benzoilo.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 0,97-1,61 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,12 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,57 (1H, t, >CH-), 2,84 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 4,98 (1H, br, -OH), 7,13-8,13 (9H, m, Ar-H);

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,65 (2C), 24,79, 39,89, 40,81 (2C), 45,89 (2C), 57,94, 76,57, 120,19 (2C), 123,01 (2C), 125,92, 128,80 (2C), 132,99 (2C), 133,85, 136,97, 147,42, 164,18;

Punto de fusión: 176,3-179,1 °C, punto de fusión de su sal de clorhidrato: 206,6-207,7 °C.

**Compuesto 1.3: 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo**

Todas las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el cloruro de 4-metilbenzoílo se sustituyó con cloruro de 4-metoxibenzoílo.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,14-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,11 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5,02 (1H, br, -OH), 7,10, 7,26, 8,06 (8H, t, d, d, Ar-H);

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,65 (2C), 24,79, 39,89, 40,81 (2C), 45,89 (2C), 55,25, 57,94, 76,57, 113,14 (2C), 120,19 (2C), 122,52, 123,01 (2C), 132,28 (2C), 137,01, 147,42, 162,50, 164,18;

Punto de fusión: 133,4-135,7 °C, punto de fusión de su sal de clorhidrato: 195,7-196,9 °C.

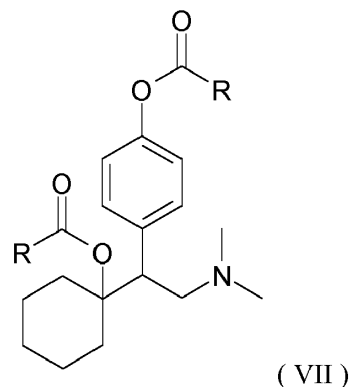
**Compuesto 1.4: 4-Fluorobenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo**

10 Todas las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el cloruro de 4-metilbenzoílo se sustituyó con cloruro de 4-fluorobenzoílo.

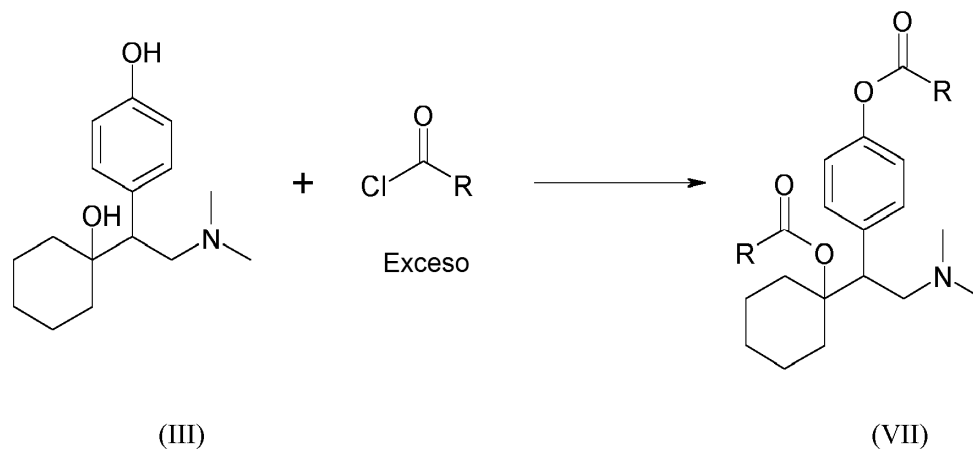
RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,25-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,16 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 5,02 (1H, br, -OH), 7,00, 7,16, 7,26, 8,12 (8H, t, d, d, Ar-H);

15 RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,65 (2C), 24,79, 39,90, 40,81 (2C), 45,90 (2C), 57,94, 76,57, 114,41, 115,12, 120,19 (2C), 123,02 (2C), 130,91, 131,08, 137,02, 147,42, 158,38, 164,19, 164,88;

Punto de fusión: 146,2-148,5 °C, punto de fusión de su sal de clorhidrato: 199,2-201,3 °C.

**Ejemplo 2. Síntesis de diéster de ácido carboxílico [fórmula (VII)] del compuesto (III)**

Fórmula de reacción general:



20

en la que R es fenilo, toliilo, metoxifenilo, u otro arilo o alquilo, etc.

El método de síntesis fue idéntico al del Ejemplo 1, excepto que se añadieron dos veces o más la cantidad de cloruro de acilo orgánico y trietilamina.



Se tomó el benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(benzoiloxiciclohexil)-etil]-fenilo como un ejemplo.

5 A. Se añadieron 17,4 g de desmetil-venlafaxina (compuesto III), 18,58 g de cloruro de benzoílo y 200 ml de tetrahidrofurano anhidro en un matraz de reacción, y se enfrió 0 °C. Se añadieron gota a gota 50 ml de disolución en tetrahidrofurano anhidro de trietilamina. Después de disolverse todos los materiales de partida, la disolución de reacción se vertió en 400 ml de agua y se agitó. Entonces el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua tres veces y se secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió entonces en 10 veces la cantidad de etanol anhidro y recristalizó para obtener 19,3 g de sólido blanco que tenía un punto de fusión de 127,8-129,7 °C y un rendimiento del 60,9 %.

10 B. Preparación de la sal de clorhidrato: se disolvieron 5,0 g del producto anterior en 20 ml de éter anhidro, entonces se añadió gota a gota disolución en éter saturado anhidro de cloruro de hidrógeno. El sólido precipitado se separó por filtración para obtener 5,0 g de sólido cristalino blanco que tenía un punto de fusión de 176,1-179,0 °C.

Según este método, se sintetizaron los siguientes compuestos.

Compuesto 2.1: Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,07-1,58 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,01 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,33,4,06 (2H, dd, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,00 (1H, t, -CH<), 7,16-8,13 (14H, m, Ar-H), 13

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,56 (2C), 24,64, 37,70 (2C), 37,94, 45,89 (2C), 57,85, 81,50, 120,35 (2C), 123,37 (2C), 125,90, 128,67 (2C), 128,80 (2C), 129,42, 129,47 (2C), 132,86, 132,99 (2C), 133,85, 136,41, 148,19, 164,18, 166,21;

Punto de fusión: 127,8-129,7 °C, punto de fusión de su clorhidrato: 176,1-179,0 °C.

20 Compuesto 2.2: 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metil)benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo

Las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el cloruro de benzoílo se sustituyó con cloruro de 4-metilbenzoílo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,10-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,11 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,45 (6H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,11-8,00 (12H, d, d, d, d, Ar-H);

25 RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,40 (2C), 21,56 (2C), 24,64, 37,70 (2C), 37,94, 45,89 (2C), 57,85, 81,50, 120,35 (2C), 123,42 (2C), 125,31, 126,43, 127,59 (2C), 127,95 (2C), 128,10 (2C), 128,13 (2C), 136,41, 141,90 (2C), 148,19, 164,19, 166,21;

Punto de fusión: 122,8-125,1 °C.

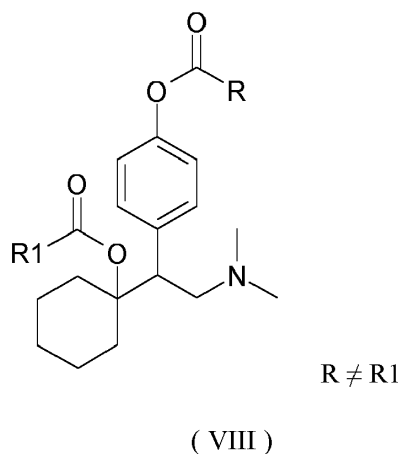
Compuesto 2.3: 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metoxi)benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo

30 Las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el cloruro de benzoílo se sustituyó con cloruro de 4-metoxibenzoílo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,14-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,11(6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,86(6H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5,02 (1H, br, -OH), 7,10-8,06 (12H, t, d, d, Ar-H); 13

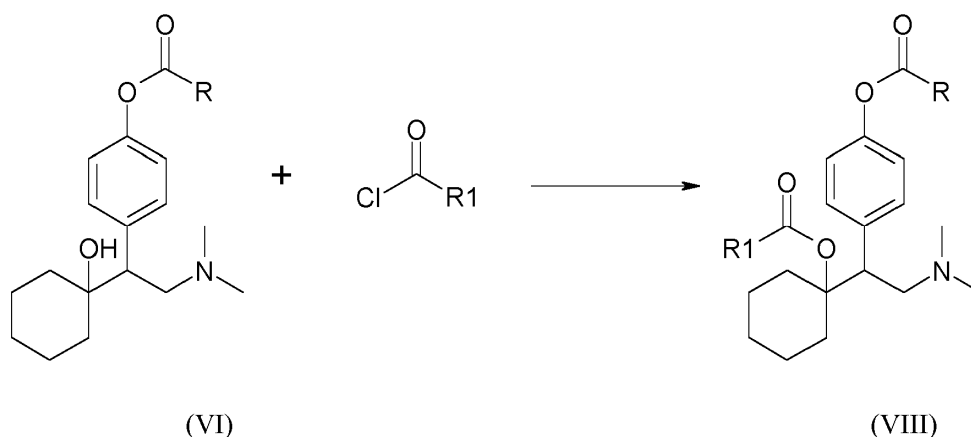
35 RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,56 (2C), 24,64, 37,70 (2C), 37,94, 45,89 (2C), 55,25 (2C), 57,85, 81,50, 113,11 (2C), 113,14 (2C), 120,35 (2C), 121,03, 122,52, 123,37 (2C), 131,21 (2C), 132,28 (2C), 136,41, 148,19, 162,50 (2C), 164,16, 166,21;

Punto de fusión: 112,6-114,9 °C.

**Ejemplo 3. Síntesis de diéster asimétrico de ácido carboxílico [fórmula (VIII)] del compuesto (III)**

Se obtuvo el diéster asimétrico acilando el monoéster correspondiente, y la síntesis del mismo fue idéntica a la del Ejemplo 1.

5 La fórmula general de reacción:



en la que R, R1 son fenilo, toliilo, metoxifenilo, u otro arilo o alquilo, etc.

Se tomó el 4-metilbenzoato 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo como un ejemplo.

10 Se sintetizaron 10 mmoles del monoéster (compuesto 1 del Ejemplo 1) según el Ejemplo 1 y se añadieron 10-15 mmoles de cloruro de benzoilo en 200 ml de piridina anhidra, y se enfriaron a 0 °C con agitación, luego se añadió gota a gota disolución de tetrahydrofurano anhidro que contenía 1,05 g (9,9 mmoles) de trietilamina (aproximadamente 10 minutos), y la reacción se realizó continuamente a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. La disolución de reacción se lavó con 50 ml de agua y se separó, entonces la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, el residuo se vertió en 400 ml de agua, se ajustó con agitación hasta que el pH fue 9, y se guardó durante la noche. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua tres veces y secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó en etanol anhidro para obtener un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este método.

Compuesto 3.1: 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,10-1,59 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,17(6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,42 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,55 (1H, m, -CH<), 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,11 - 8,20 (13H, d, d, d, d, Ar-H);

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,40, 21,56 (2C), 24,64, 37,70 (2C), 37,94, 45,89 (2C), 57,86, 81,52, 120,36 (2C), 123,38 (2C), 126,43, 127,95 (2C), 128,13 (2C), 128,67 (2C), 129,42, 129,47 (2C), 132,86, 136,41, 141,90, 149,19, 164,19, 166,22;

Punto de fusión: 127,8-130,2 °C.

25

Compuesto 3.2: 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]fenilo

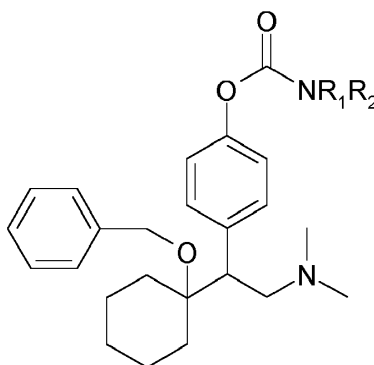
Las condiciones de reacción fueron las mismas, excepto que el compuesto 1 del Ejemplo 1 se sustituyó con el compuesto 3 del Ejemplo 1.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,22-1,76 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,15(6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,58 (1H, m, -CH<), 2,76 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 7,16 - 8,10 (9H, t, d, d, Ar-H);

RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 21,56 (2C), 24,64, 37,70 (2C), 37,94, 45,89 (2C), 55,25, 57,85, 81,50, 113,12 (2C), 120,35 (2C), 121,03, 123,37 (2C), 125,92, 128,81 (2C), 131,22 (2C), 132,99 (2C), 133,85, 136,41, 148,19, 162,50, 164,18, 166,26;

Punto de fusión: 119,6-122,8 °C.

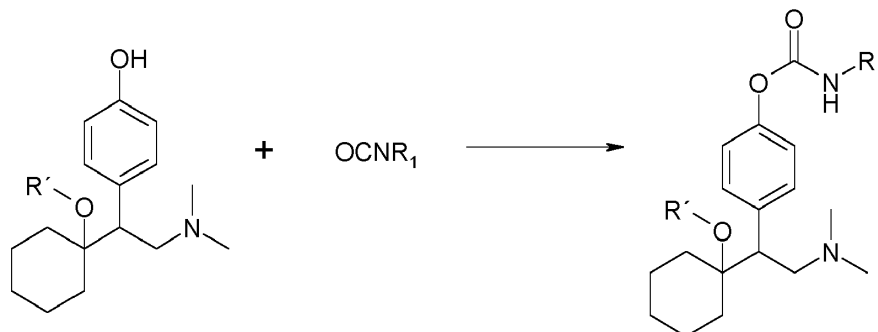
**Ejemplo 4. Síntesis de monoéster carbamoilfenílico [fórmula (IX)] del bencil éter del compuesto (III)**



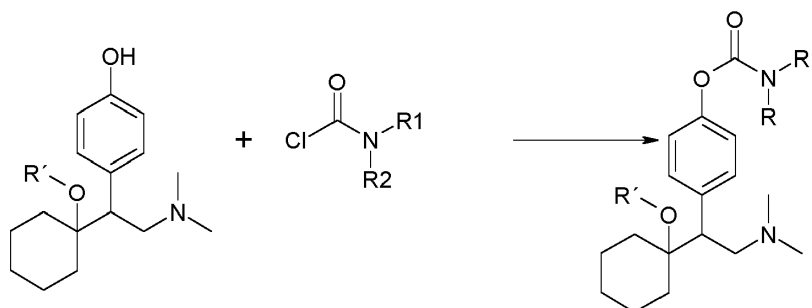
( IX )

10

La fórmula general de reacción:



o



15 en las que R1, R2 o R' son H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, toliu u otro alquilo o arilo, etc.

Compuesto 4.1: N-metil-carbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benciloxiciclohexil)-etil]fenilo

Se añadieron 6 mmoles de metilisocianato con agitación en 20 ml de disolución de diclorometano que contenía 5 mmol de bencil éter del compuesto (III), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces la

disolución de reacción se lavó con 10 ml de disolución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener un producto sólido aceitoso o blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) 1,33-1,69 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,17 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,65 (1H, m, -CH<), 2,76 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 2,78 (3H-NCH<sub>3</sub>), 5,37 (NH), 6,90-7,59 (9H, Ar-H);

- 5 RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 22,43 (2C), 25,22, 27,35, 35,14, 39,29 (2C), 45,89 (2C), 56,72, 81,67, 120,30 (2C), 122,81 (2C), 122,89, 124,36 (2C), 128,81 (2C), 135,34, 147,41, 156,11, 160,37; punto de fusión: 138,6-140,8 °C.

**Compuesto 4.2: N,N-dimetil-carbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benciloxiciclohexil)-etil]fenilo**

- 10 Se añadieron 6 mmoles de cloruro de N-dimetil-formilo a 0 °C con agitación en 30 ml de disolución de diclorometano que contenía 5 mmoles de derivado de bencil éter del compuesto (III) y 1 ml de trietilamina, la reacción se realizó continuamente a 0 °C durante 6 horas, entonces el líquido de reacción se lavó con 10 ml de disolución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener un producto sólido aceitoso o blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) 1,33-1,69 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2,17 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,65 (1H, m, -CH<), 2,76 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N-), 2,89 (6HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,90-7,59(9H, Ar-H).

- 15 RMN <sup>13</sup>C (DMSO) 20,43 (2C), 25,15, 35,14, 36,42, 36,65, 39,29 (2C), 45,89 (2C), 56,72, 81,67, 122,70 (2C), 122,80 (2C), 122,90, 124,71 (2C), 128,81 (2C), 135,45, 148,50, 155,12, 156,11;

Punto de fusión: 126,2-129,3 °C.

**Ejemplo 5. Experimento del metabolismo del compuesto en células de hígado para formar el componente activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (el compuesto III)**

- 20 Se disolvieron 40 µg del compuesto 1 (o el compuesto 2 o 3 o 4) del Ejemplo 1 en disolución de tampón fosfato de potasio 0,01 M que contenía NADPH 1 mM, se mezclaron con 25 µl de células de hígado humano S9 (20 mg de proteína/ml, H961) y se cultivaron a 37 °C durante 2 horas. Entonces la mezcla se inactivó con ácido perclórico concentrado. Después de eliminar las proteínas precipitadas por centrifuga, el sobrenadante se ajustó con fosfato de potasio concentrado hasta que el pH fue 3, y se centrifugó otra vez. El sobrenadante se inyectó directamente en HPLC y se analizó.

Los resultados del metabolismo se muestran en la Tabla 1. Las velocidades metabólicas de los compuestos hacia el componente activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) en células de hígado en el plazo de 2 horas oscilan del 80 % al 100 %, respectivamente, dependiendo de diferentes grupos éster.

Tabla 1. Tasa metabólica de compuestos en células de hígado en el plazo de 2 horas

X/Y	Compuesto 1 del Ejemplo 1	Compuesto 2 del Ejemplo 1	Compuesto 3 del Ejemplo 1	Compuesto 4 del Ejemplo 1
Tasa metabólica (%)	99	96	92	88

- 30 **Ejemplo 6. Experimentos metabólicos de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo (el compuesto 1 del Ejemplo 1) mediante administración oral e intravenosa en ratas**

- 35 Se dividieron seis ratas en dos grupos, y se sometieron a administración intragástrica o intravenosa de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo en una dosis de 13,5 mg/kg. Se muestrearon muestras de sangre según los programas predeterminados, y se midieron las concentraciones del profármaco 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo y el metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) en sangre.

- 40 Los resultados de la administración intravenosa en ratas (véase la Fig. 1A) indican que el profármaco clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo fue rápidamente metabolizado en sangre de ratas, y el metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) (ODV) alcanzó C<sub>máx</sub> a los 30 minutos, y, mientras tanto, la concentración del profármaco en sangre fue solo del 10-15 % de su metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) (ODV) y disminuyó continuamente.

- 45 Los resultados de administración por vía oral se muestran en la Fig. 1B. Después de que el profármaco entrara en el cuerpo a través del tubo gastrointestinal, se metabolizó inmediatamente para formar el metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) (ODV) con velocidad y grado más altos y concentración de profármaco más baja. El profármaco mediante administración por vía oral se convirtió sustantivamente totalmente en el metabolito activo deseado 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol

(compuesto III), que confirmó suficientemente la capacidad para ser metabolizado el profármaco 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo.

5 Por cálculo, la biodisponibilidad del profármaco clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo mediante administración por vía oral en ratas fue superior al 80 %, que fue obviamente mayor que las biodisponibilidades de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (compuesto III) (ODV) y sus diversas sales directamente administradas por vía oral.

**Ejemplo 7. Resultados experimentales de succinato de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) y sus profármacos:**

10 Clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo (el compuesto 2 del Ejemplo 1), clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo (el compuesto 1 del Ejemplo 1) y succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo (el compuesto 3 del Ejemplo 1) en Beagles mediante administración por vía oral

15 Se dividieron en tres grupos nueve Beagles con peso corporal de aproximadamente 10 kg, y se sometieron a administración intragástrica de succinato de O-desmetil-venlafaxina (ODV), clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo, clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo y succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo en dosis de 0,016 mmol/kg. Se muestrearon muestras de sangre según los programas predeterminados, y se midieron las concentraciones del metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) y sus profármacos en sangre.

20 Los resultados se muestran en la Fig. 2. Después de que los profármacos entraran en los cuerpos de Beagles a través del tubo gastrointestinal, fueron inmediatamente metabolizados en el metabolito activo desmetil-venlafaxina, y las concentraciones de profármaco fueron más bajas que el límite de medición, de manera que se consideró que casi todos los profármacos por administración por vía oral se convirtieron en el metabolito activo deseado 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III). Mientras tanto, los resultados indican que las biodisponibilidades de los profármacos de ODV fueron obviamente superiores a la succinato de ODV que tiene la mejor biodisponibilidad entre las sales de ODV, y el ABC se elevó a más del 30 % (Tabla 2), en la que el ABC de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo se elevó a más del 60 % (Tabla 2), la biodisponibilidad mejoró muy significativamente, y presentó ventajas obvias con respecto al succinato de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III).

30 Tabla 2. Comparación de los resultados del experimento en Beagles entre profármacos y succinato de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III) - la concentración del metabolito activo 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol (compuesto III).

Compuesto	C <sub>máx</sub> ng/ml	t <sub>máx</sub> h	ABC ng/ml·h	% de tasa de aumento de ABC (succinato de ODV, = 100 %)
Succinato de ODV	100	0,5	261	100
Clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo	93	1,0	342	132
Clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo	117	1,0	421	161
Succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo	97	1,0	386	148

**Ejemplo 8. Preparación de comprimidos orales normales**

35 Composición:

clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo

o

succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenil 23 %

o

clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]fenilo

Celulosa microcristalina	58 %
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 %
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	12 %
Estearato de magnesio	0,8 %
Dióxido de silicio coloidal anhidro	1,2 %

Estos componentes se comprimieron directamente para obtener comprimidos que contenían fármaco 100 mg por comprimido (calculado basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol). Los resultados de la prueba de disolución de este tipo de comprimidos se muestran del siguiente modo.

Tabla 3. Disolución de comprimidos orales normales

Tiempo de disolución (h)		2	4	8
Porcentaje de disolución (%)	4-Metilbenzoato	43,1	68,2	88,5
	4-Metoxibenzoato	53,6	78,2	92,8
	Benzoato	45,8	76,3	93,6

5

**Ejemplo 9. Preparación de cápsulas de liberación sostenida de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral**

A. Granulación:

Clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenil	40 %
Celulosa microcristalina	59 %
Hidroxipropilmetilcelulosa	1 %

La granulación se realizó por lecho fluidizado normal.

B. Recubrimiento:

Etilcelulosa	85 %
Hidroxipropilmetilcelulosa	15 %

10 Después de secarse el recubrimiento, los gránulos recubiertos se cargaron en cápsulas de gelatina dura, y hay 100 mg de fármaco por cápsula (calculado basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]ciclohexanol), y el grado de recubrimiento fue del 6 %. La prueba de disolución de las cápsulas se realizó según el método de la farmacopea de la República Popular China, y los resultados son los siguientes.

15 Tabla 4. Prueba de disolución de cápsulas de liberación sostenida de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral

Tiempo de disolución (h)	2	4	8	12	24
Fármaco disuelto (%)	5,7	27,8	61,1	79,9	96,2

**Ejemplo 10. Preparación de cápsulas de liberación sostenida de clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral**

20 El método de preparación fue idéntico al del Ejemplo 9, excepto que el clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo se sustituyó con clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]fenilo. La prueba de disolución de las cápsulas se realizó según el método de la farmacopea de la República Popular China, y los resultados son los siguientes.

Tabla 5. Prueba de disolución de cápsulas de liberación sostenida de clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral

Tiempo de disolución (h)	2	4	8	12	24
Fármaco disuelto (%)	3,8	19,8	41,2	63,8	88,2

5 **Ejemplo 11. Preparación de cápsulas de liberación sostenida de succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral**

El método de preparación fue idéntico al del Ejemplo 9, excepto que el clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo se sustituyó con succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo. La prueba de disolución de las cápsulas se realizó según el método de la farmacopea de la República Popular China, y los resultados son los siguientes.

10 Tabla 5. Prueba de disolución de cápsulas de liberación sostenida de succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo para administración por vía oral

Tiempo de disolución (h)	2	4	8	12	24
Fármaco disuelto (%)	6,8	24,2	56,7	83,2	97,3

**Ejemplo 12. Preparación de comprimidos de liberación sostenida para administración por vía oral**

A. Formación de comprimidos:

- clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo	0
- succinato 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo	0
- clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]fenilo	28 %
- Celulosa microcristalina	60 %
- Hidroxipropilmetilcelulosa	10 %
- Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,8 %
- Estearato de magnesio	1,2 %

15 B. Recubrimiento:

- Etilcelulosa	72 %
- Hidroxipropilmetilcelulosa	12 %
- Sebacato de dibutilo	15 %
- Polietilenglicol 400 (Macrogol)	1 %

Cada comprimido contuvo 100 mg de agente principal (calculado basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol). La prueba de disolución de los comprimidos se realizó según el método de la farmacopea de la República Popular China, y los resultados son los siguientes.

Tabla 6. Prueba de disolución de los comprimidos de liberación sostenida para administración por vía oral

Tiempo de disolución (h)		2	4	8	12	24
Fármaco disuelto (%)	4-Metilbenzoato	12,2	33,8	58,1	79,8	98,6
	4-Metoxibenzoato	16,6	45,2	69,3	89,1	97,2
	Benzoato	6,6	21,6	50,6	68,5	87,6

20

**Ejemplo 13. Prueba en Beagles de cápsulas de liberación sostenida de clorhidrato de 4-metilbenzoato 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo para administración por vía oral**

Se usaron seis Beagles con peso corporal entre 9,8 kg y 12,5 kg en esta prueba. Se sometieron a ayuno durante la noche, excepto por agua, pero comieron 60 minutos antes la prueba, en la que tres Beagles por separado se administraron por vía oral con una cápsula de liberación sostenida de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo que contenía 159 mg de fármaco (100 mg como se calculó basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol), mientras que los otros tres Beagles por separado se administraron por vía intravenosa con clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo que contenía 79 mg de fármaco (50 mg como se calculó basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol). Las muestras de sangre se recogieron por separado 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas después de la administración de fármaco. La muestra de sangre (3 ml) se puso en un tubo de ensayo con 5 ml de heparina, se centrifugó a temperatura más baja y se preservó a -70 °C, y luego se analizó por HPLC-EM (Ther. Drug Monit. 16:100-107(1994)).

Los resultados del análisis de muestras de sangre indican que el clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo administrado por vía oral se convirtió rápidamente en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol *in vivo*.

Los datos de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (compuesto III) en cuerpos de Beagle se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Prueba en Beagles de clorhidrato de 4-metilbenzoato 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo

	ABC (ng*h/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	Biodisponibilidad absoluta (%)
Cápsula (100 mg)	2793	278	5,4	89,3
Inyección intravenosa (50 mg)	1564	-	-	-

**Ejemplo 14. Prueba en Beagles de cápsulas de liberación sostenida administradas por vía oral de clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo**

La prueba se realizó según el mismo método del Ejemplo 13, en el que cada cápsula de liberación sostenida contuvo 154 mg de fármaco (100 mg como se calculó basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol). Los resultados del análisis de muestras de sangre también indican que el clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo administrado por vía oral se convirtió rápidamente en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol *in vivo*.

Los datos de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (compuesto III) en cuerpos de Beagle se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Prueba en Beagles de clorhidrato de benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo

ABC (ng*h/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	Biodisponibilidad absoluta (%)
2536	267	5,7	81,1

**Ejemplo 15. Prueba en Beagles de cápsulas de liberación sostenida administradas por vía oral de succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo**

La prueba se realizó según el mismo método del Ejemplo 13, en el que cada cápsula de liberación sostenida contuvo 195 mg de fármaco (100 mg como se calculó basándose en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol).

Los resultados del análisis de muestras de sangre también indican que el succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo administrado por vía oral se convirtió rápidamente en 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol *in vivo*.

Los datos de 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)-etil]-ciclohexanol (compuesto III) en cuerpos de Beagle se muestran en la Tabla 9.

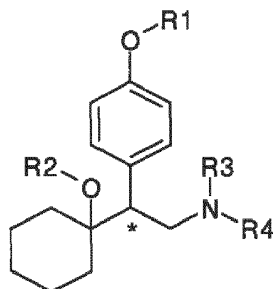


Tabla 9. Prueba en Beagles de succinato de 4-metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiclohexil)-etil]-fenilo

ABC (ng*h/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	Biodisponibilidad absoluta (%)
2668	287	4,6	85,3

**REIVINDICACIONES**

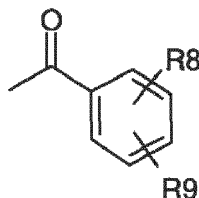
1. Un compuesto de fórmula (I), su isómero óptico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(I)

en la que

- 5 el centro quiral (\*) puede ser R o S o RS (mezcla racémica);  
 R1 es un ariloilo que tiene 7-20 átomos de carbono según la fórmula



- 10 en la que R8 y R9 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo saturado que tiene 1-6 átomos de carbono, o alcoxilo que tiene 1-6 átomos de carbono, alquilo insaturado que tiene 2-6 átomos de carbono, OH, Cl, F, CN, carboxilo y grupo éster que tiene 1-6 átomos de carbono;

R2 es hidrógeno;

R3 y R4 son metilo.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que los sustituyentes R8 y R9 están seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor o carboxilo.

- 15 3. La sal del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por que la sal del compuesto es clorhidrato, sulfato, maleato, succinato, o una sal formada con otro ácido farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de:

- Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 20 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 4-Fluorobenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 2-Carboxilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidrox ciclohexil)-etil]-fenilo,
- y sus diversas sales e isómeros ópticos.

5. Un compuesto seleccionado de:

- 25 Benzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,
- 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metil)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 4-Metoxibenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metoxi)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 4-Fluorobenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-fluoro)benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,
  - 4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxi ciclohexil)-etil]-fenilo,

- 4-Metoxibenzoato de 1-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]-ciclohexilo,  
4-Metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-(4-metoxi)benzoiloxiciclohexil)-etil]-fenilo,  
N-metilcarbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]-fenilo,  
N,N-dimetilcarbamato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]-fenilo,  
5 Etilcarbonato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-benzoiloxiciclohexil)-etil]-fenilo,  
y sus diversas sales e isómeros ópticos.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, dicha composición se usa en un modo de administración oral, por inyección, transdérmica, nasal, mucosa o por inhalación.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, dicha composición es una forma de dosificación normal, de liberación sostenida, de liberación controlada, específica de sitio o de liberación rápida o disgregante.
- 15 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable para inhibir o bloquear la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) y para tratar enfermedades asociadas al sistema nervioso central.

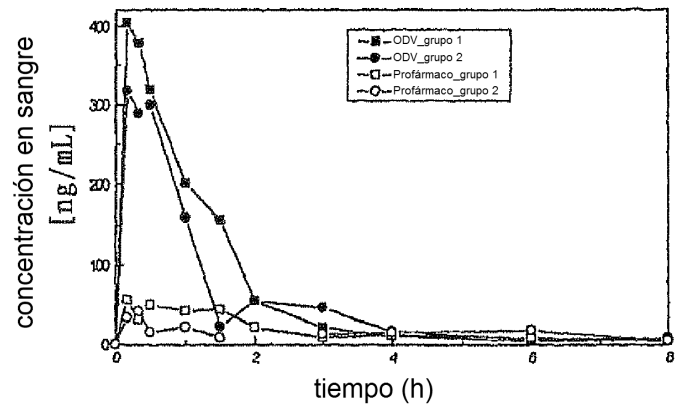


FIG. 1A

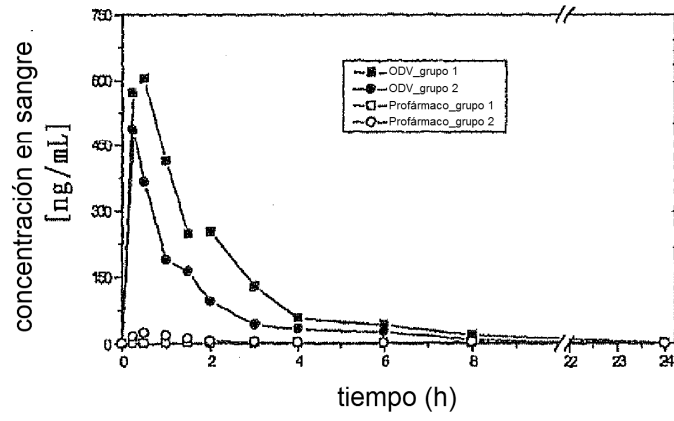


FIG. 1B

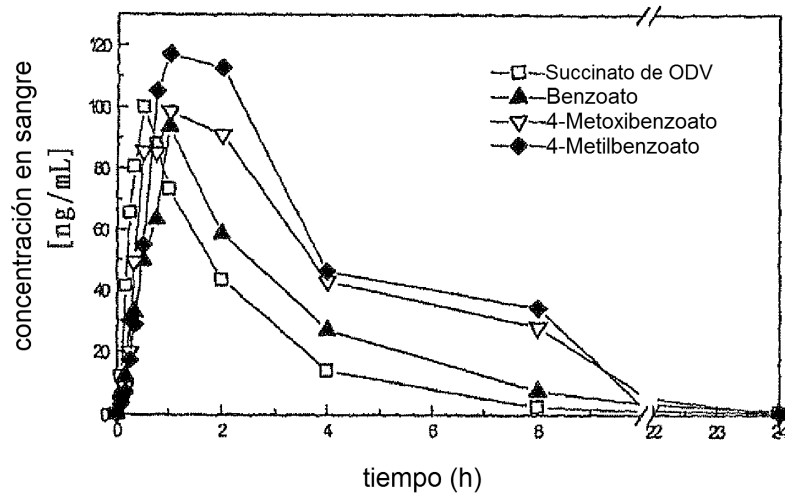


FIG. 2