



00 97383

ITU
ENTI
ENC

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00097383 00000000
Fecha (AMD) : 2000 12-22 15:22:06
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia : 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 49

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GMBH una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 598 2 402 4002

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Bernd Sundermann; Dr. Stephan Wnendt; Dr Werner Englberger

Identificación Oppenhoffallee 83-85 D-52066 Aachen; Adenauerallee 203 D-52062 Aachen ; Sonnenweg 1 D5223 Stolberg, Alemania

Ciudad

Ciudad Aachen Teléfono 598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención USO DE COMPUESTOS DE 4-AMINO-1-FENILBUTANO-2-OL SUSTITUIDOS EN FORMA DE SUS RACEMATOS, ENANTIÓMEROS, DIASTEREÓMEROS O BASES O SALES CORRESPONDIENTES CON ÁCIDOS FISIOLÓGICAMENTE TOLERABLES COMO REGULADORES PARA EL SISTEMA NOCICEPTINA/ORFANINA FQ LIGANDO DE RECEPTOR ORL1 Y PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
D.486

(33) País DE (32) Fecha 27-12-99 (31)No. Solicitud 19963175.1

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso de compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o las bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como reguladores para el sistema de nociceptina/orfanina-FQ receptor de ligando-ORL1 y para la preparación de medicamentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☐ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 0049/383 00000000

Folios: 49

NIT : 8001 Fecha (HMD): 2000-12-22 15:22:06

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CASH : 77,023

FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VT. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2537070	11,326,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

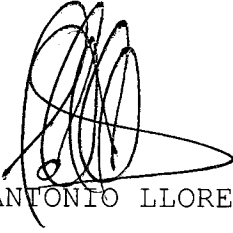
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o GUSTAVO TAMAYO , para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

(10)

85

GRÜNENTHAL GmbH

Prioridad alemana No. 199 63 175.1 del 27.12.1999

TITULO:

USO DE COMPUESTOS DE 4-AMINO-1-FENILBUTANO-2-OL SUSTITUIDOS
EN FORMA DE SUS RACEMATOS, ENANTIÓMEROS, DIASTEREÓMEROS O
BASES O SALES CORRESPONDIENTES CON ÁCIDOS FISIOLÓGICAMENTE
TOLERABLES COMO REGULADORES PARA EL SISTEMA
NOCICEPTINA/ORFANINA FQ LIGANDO DE RECEPTOR ORL1 Y PARA LA
PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

La invención se refiere al uso de compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como reguladores para el sistema nociceptina/orfanina FQ ligando de receptor ORL1 y para la preparación de medicamentos.

La invención se refiere al uso de compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o las bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como reguladores para el sistema de nociceptina/orfanina-FQ receptor de ligando-ORL1 y para la preparación de medicamentos.

El heptadecapéptido nociceptina/orfanina FQ es un ligando endógeno del receptor ORL1 (Opiod-Receptor-Like) (Meunier y colaboradores, Nature 377, 1995, Páginas 532 a 535), que integra la familia de los receptores de opioides y que se encuentra en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal (Mollereau y colaboradores, FEBS Letters, 341, 1994, páginas 33-38, Darland y colaboradores, Trends in Neurosciences, 21, 1998, páginas 215-221). El péptido está caracterizado por una alta afinidad con un valor K_d de aproximadamente 56 pM (Ardati y colaboradores, Mol. Pharmacol. 51, páginas 816-824) y por una alta selectividad para el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores de opioides μ , κ y δ y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina/orfanina FQ presenta una fuerte analogía con aquélla de los péptidos opioides conocidos.

La activación del receptor inducida por la nociceptina/orfanina FQ produce a través del acoplamiento con proteínas $G_{i/o}$ una inhibición de la adenilatociclasa (Meunier y

colaboradores, Nature 377, 1995, páginas 532-535). También a nivel celular existen similitudes funcionales de los receptores de opioides μ , κ y δ con el receptor ORL1 en relación a la activación del canal de potasio (Matthes y colaboradores, Mol. Pharmacol. 50, 1996, páginas 447-250; Vaughan y colaboradores, Br. J. Pharmacol. 117, 1996, páginas 1609-1611) y de la inhibición de los canales de calcio tipo L, N y P/Q (Conner y colaboradores, Br. J. Pharmacol. 118, 1996, páginas 205-207; Knoflach y colaboradores, J. Neuroscience 16, 1996, páginas 6657-6664).

El péptido nociceptina/orfanina FQ presenta después de la aplicación intercerebroventricular una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y colaboradores, Science 270, 1995, páginas 792-794; Hara y colaboradores, Br. J. Pharmacol. 121, 1997, páginas 401-408). Estos hallazgos pueden explicarse como inhibición de la analgesia inducida por stress (Mogil y colaboradores, Neurosci. Letters 214, 1996, páginas 131-134; así como Neuroscience 75, 1996, páginas 333-337). A tal respecto pudo demostrarse una actividad ansiolítica del péptido nociceptina/orfanina FQ (Jenck y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Por otra parte, pudo demostrarse en diversos modelos animales, particularmente después de la aplicación intratecal, también un efecto antinociceptivo de nociceptina/

orfanina FQ. Nociceptina/orfanina FQ inhibe la actividad de las neuronas de los ganglios radicales posteriores estimulados por cainato o glutamato (Shu y colaboradores, *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) o de las neuronas de la médula espinal estimuladas por glutamato (Faber y colaboradores, *Br. J. Pharmacol*, 119, 1996, páginas 189-190); actúa en forma antinociceptiva en el ensayo de sacudida de cola en el ratón (King y colaboradores, *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116) en el modelo reflejo-flexor en la rata (Xu y colaboradores, *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) y en el ensayo de formalina en la rata (Yamamoto y colaboradores, *Neuroscience*, 81, 1997, páginas 249-254). En los modelos para dolores neuropáticos también pudo comprobarse un efecto antinociceptivo de nociceptina/orfanina FQ (Yamamoto y Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), que es particularmente interesante porque aumenta la eficacia de nociceptina/orfanina FQ después de la axotomía de nervios espinales. Esto es lo contrario que lo que ocurre con los opioides clásicos cuya eficacia disminuye en estas condiciones (Abdulla y Smith, *J. Neurosci*, 18, 1998, páginas 9685-9694).

El sistema nociceptina/orfanina FQ ligando receptor ORL1 participa además en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Entre éstos se cuentan también el aprendizaje y la formación de memoria (Sandin y

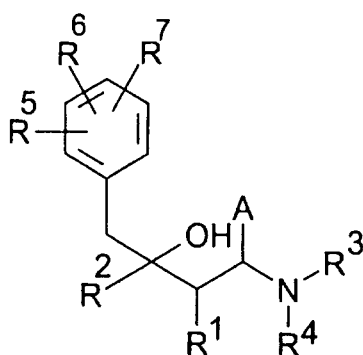
colaboradores, Eur. J. Neurosci, 9, 1997, páginas 194-197; Manabe y colaboradores, Nature, 394, 1997, páginas 577-581), capacidad auditiva (Nishi y colaboradores, EMBO J., 16, 1997, páginas 1858-1864), absorción de alimentos (Pomonis y colaboradores, NeuroReport, 8, 1996, páginas 369-371), regulación de la presión sanguínea (Gumusel y colaboradores, Life Sci. 60, 1997, páginas 141-145; Champion y Kadowitz, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 1997, páginas 309-312), epilepsia (Gutiérrez y colaboradores, Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol. 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, Noviembre 7-12, 1998) y diuresis (Kapista y colaboradores, Life Sciences, 60, 1997, PL 15-21).

La finalidad de la presente invención era la de proponer medicamentos que actúan sobre el sistema nociceptina/orfanina FQ ligando de receptor ORL1 y que por lo tanto son adecuados para el tratamiento de depresiones y/o hipotensión y/o hipertensión y/o demencia senil y/o enfermedad de Alzheimer y/o disfunciones cognitivas generales y/o tinitus y/o sordera parcial y/o epilepsia y/u obesidad y/o caquexia y/o ansiolisis y/o diuresis.

Se ha verificado que los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos de la fórmula general I que se transcribe más abajo tienen una influencia sobre el control de diversos procesos fisiológicos y patofisiológicos en los que está involucrado el sistema nociceptina/orfanina FQ

ligando de receptor ORL1. Entre estos procesos se cuentan entre otros comportamientos de angustia, aprendizaje y formación de memoria, regulación de la presión sanguínea, audición, nutrición, epilepsia y diuresis.

En consecuencia, el objeto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I



en donde

A representa un radical arilo o heteroarilo,

R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido con fenilo,

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, un radical arilo o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos o los radicales R^3 y R^4 en conjunto

forman un grupo $(CH_2)_{3-6}$ o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , fenilo, CN, NO_2 o un radical alquilo C_{1-6} ,

R^8 representa H, un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como regulador para el sistema nociceptina/orfanina FQ ligando de receptor ORL1.

Bajo la definición de radicales alquilo se entienden hidrocarburos ramificados o no ramificados y cíclicos, que también pueden estar al menos monosustituídos preferiblemente con halógeno y/o hidroxilo, con particular preferencia con fluor y/o hidroxilo. Si contienen más de un sustituyente, estos sustituyentes pueden ser iguales o distintos entre sí. Preferiblemente los radicales alquilo están elegidos del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-metilciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CHF_2 , CF_3 o CH_2OH .

Bajo la definición de radical arilo se entienden

radicales fenilo o naftilo que también pueden estar al menos monosustituídos con un radical OR^8 , un halógeno, preferiblemente F y/o Cl, un radical CN, NO_2 o C_{1-6} -alquilo o fenilo, en donde R^8 tiene el significado arriba indicado. Los radicales fenilo también pueden estar condensados con otros ciclos.

Bajo la definición de radical heteroarilo se entienden compuestos heterocíclicos de 5 ó 6 elementos, insaturados y que eventualmente contienen un sistema de radicales arilo condensado, que contienen al menos un heteroátomo preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, con particular preferencia nitrógeno y/u oxígeno, y que eventualmente también pueden estar al menos monosustituídos con un radical OR^8 , halógeno, preferiblemente F y/o Cl, CN, NO_2 , un radical C_{1-6} -alquilo o fenilo, teniendo R^8 el significado arriba indicado. Preferiblemente los radicales heteroarilo son furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

Se prefieren los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos de la fórmula general I en donde R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido con fenilo, y R^3 a R^8 y A tienen los significados indicados para la fórmula I.

También se prefieren compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos de la fórmula general I en que A

representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o al menos monosustituido preferiblemente con OR^8 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , C_{1-6} -alquilo o fenilo, y R^1 a R^8 tienen los significados indicados para la fórmula I.

También se prefieren compuestos de la fórmula general I en donde R^5 a R^7 independientemente entre sí representan H, halógeno o CF_3 y R^1 a R^4 tienen los significados indicados para la fórmula general I.

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 en conjunto forman un anillo de ciclohexilo que también puede estar sustituido con fenilo, A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o al menos monosustituido preferiblemente con OR^8 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , un radical C_{1-6} -alquilo o fenilo, y R^3 a R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I.

Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol:

1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-triflorometilbencil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

2-(dimetilaminotiofen-3-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato.

Otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I como regulador para el sistema de nociceptina/orfanina FQ ligando de receptor ORL1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones y/o hipotensión y/o hipertensión y/o demencia senil y/o enfermedad de Alzheimer y/o disfunciones cognitivas generales y/o tinnitus y/o sordera y/o epilepsia y/u obesidad y/o caquexia y/o ansiolisis y/o diuresis.

También es un objeto de la presente invención el uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones y/o hipotensión y/o hipertensión y/o demencia senil y/o enfermedad de Alzheimer y/o disfunciones cognitivas generales y/o tinnitus y/o sordera y/o epilepsia y/u obesidad y/o caquexia y/o ansiolisis y/o diuresis.

Para la preparación de las correspondientes formulaciones farmacéuticas se utilizan además de al menos un

compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los excipientes así como la cantidad de los mismos a utilizar depende del hecho de si el medicamento debe ser aplicado por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays. Los compuestos de la fórmula general I en un depósito en forma disuelta o en un emplasto eventualmente con el agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel son preparaciones adecuadas para la aplicación percutánea. Las formas de preparación de aplicación oral o percutánea también pueden liberar los compuestos de la fórmula general I en forma retardada.

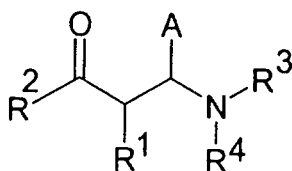
Como sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol de la fórmula general I y/o de sus enantiómeros y/o sus diastereómeros pueden utilizarse preferiblemente los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, sulfonatos, fosfatos, tartratos, embonatos, formiatos, acetatos, propionatos, benzoatos, oxalatos, succinatos, citratos, glutamatos, fumaratos, aspartatos, glutaratos,

estearatos, butiratos, malonatos, lactatos, mesilatos o una mezcla de al menos dos de estas sales.

La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad. Generalmente se aplican 0,5 a 50 mg/kg de peso del paciente de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol de la fórmula general I.

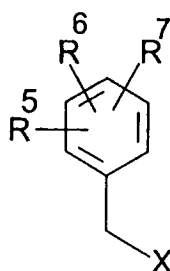
Los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos de la fórmula general I han sido preparados por el siguiente procedimiento, teniendo los radicales R^1 a R^7 y A el significado según la fórmula general I.

Por la reacción de bases de Mannich de la fórmula general II



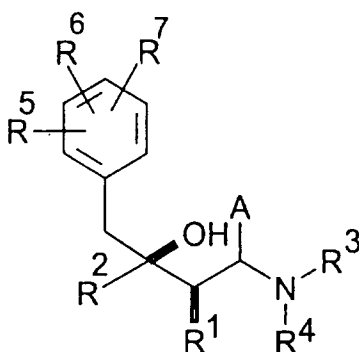
II

con compuestos de Grignard de bencilo sustituido de la fórmula general III



III

en donde $X = \text{MgCl}, \text{MgBr}, \text{MgI}$ o Li , en un éter alifático, preferiblemente éter dietílico y/o tetrahidrofurano, un hidrocarburo, preferiblemente hexano o tolueno, o mezclas de hidrocarburos y éteres alifáticos, preferiblemente a temperaturas entre -70°C y $+110^{\circ}\text{C}$, se obtienen en función de las condiciones de reacción preferiblemente alcoholes terciarios con la configuración relativa de la fórmula general Ia

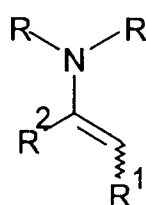


Ia

en donde el grupo aminoarilmetilo o aminoheteroarilmetilo está en posición *cis* con relación al hidroxilo, cuando R^1 y R^2 forman un sistema cíclico. En el sistema de cadena abierta se mantiene la estereoquímica relativa análoga que debe

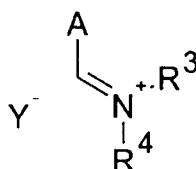
especificarse como *anti*. Los compuestos de la fórmula general Ia pueden obtenerse como diastereómeros puros por separación sobre columna cromatográfica o por cristalización de sus sales, por ejemplo sus clorhidratos.

Las bases de Mannich de la fórmula general II pueden obtenerse por métodos conocidos en la bibliografía (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21B, 1995, páginas 1925-1929) por reacción de enaminas de la fórmula general IV



IV

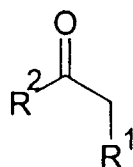
con una sal de iminio de la fórmula general V



V

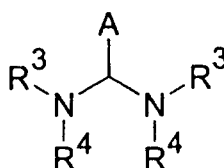
en donde Y representa preferiblemente Cl, AlCl₄, Br o I.

Las enaminas de la fórmula general IV se obtienen por procedimientos convencionales por la reacción de cetonas de la fórmula general VI



VI

con aminas secundarias, preferiblemente dimetilamina, pirrolidina, piperidina o morfolina. (Acta Chem. Scand. B 38, 1984, páginas 49-53). Las sales de iminio de la fórmula general V se obtienen por procedimientos convencionales por reacción de aminales de la fórmula general VII

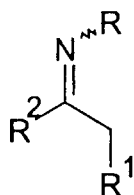


VII

con cloruros de ácidos, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de tionilo (Houben-Weyl - Methoden del Organischen Chemie, E21b, 1995, páginas 1925-1929).

Las sales de iminio de la fórmula general V no necesitan ser aisladas sino que pueden generarse y hacerse reaccionar in situ con enaminas de la fórmula general IV para dar las bases de Mannich de la fórmula general II (Angew. Chem. 106, 1994, páginas 2531-2533). Debido a la tautomería enamina-imina análoga a la tautomería ceto-enol también pueden

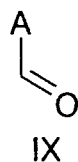
utilizarse en lugar de las enaminas de la fórmula general IV las iminas de la fórmula general VIII



VIII

Como alternativa, las cetonas de la fórmula general VI también pueden hacerse reaccionar directamente con sales de iminio de la fórmula general V.

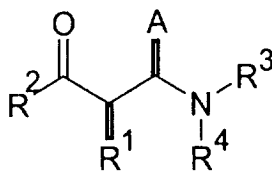
Las bases de Mannich de la fórmula general II también pueden obtenerse por reacción de enaminas de la fórmula general IV con un aldehído aromático o heteroaromático de la fórmula general IX



y una amina secundaria de la fórmula general HNR^3R^4 (XI) también en forma del correspondiente clorhidrato $\text{HNR}^3\text{R}^4\cdot\text{HCl}$, preferiblemente en presencia de trietilamina, clorotrimetilsilano y ioduro de sodio, en forma directa (Synlett 1997, páginas 974-976).

Las bases de Mannich de la fórmula general II se obtienen con los procedimientos arriba descriptos y en

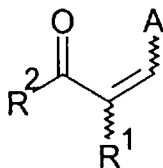
función de las condiciones de reacción preferiblemente con la configuración relativa de la fórmula general IIa



IIa

en donde el grupo amina está en posición *anti* a R^1 . Estos compuestos de la fórmula general IIa también pueden obtenerse como diastereómeros puros por cristalización, también de sus sales, por ejemplo los clorhidratos o separación cromatográfica.

La preparación de las bases de Mannich de la fórmula general II por adición 1,4 de aminas secundarias de la fórmula general IX a enonas de la fórmula general X



X

que se obtienen por la condensación aldólica de cetonas de la fórmula general VI con aldehídos aromáticos o heteromáticos de la fórmula general IX transcurre en cambio en forma menos estereoselectiva (Patente US 4.017.637).

En consecuencia esta técnica es adecuada para la

preparación de otros estereoisómeros posibles.

Si se utilizan aminas quirales para la preparación de las enaminas de la fórmula general IV o iminas de la fórmula general VIII pueden obtenerse en la siguiente reacción de Mannich bases de Mannich enriquecidas en enantiómeros o incluso como enantiómeros puros de la fórmula II (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, páginas 1925-1929).

Los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol de la fórmula general I que contienen un fenol pueden obtenerse preferiblemente a partir de los correspondientes compuestos de éter metílico con hidruro de diisobutilaluminio en un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno, a una temperatura entre 60 y 130°C (Síntesis 1975, páginas 617-630).

Los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol de la fórmula general I fueron ensayados en un ensayo de ligadura de receptor con ^3H -nociceptina/orfanina FQ con membranas de células recombinantes CHO-ORL1. Este sistema de ensayo se llevó a cabo por el método presentado por Ardati y colaboradores (Mol. Pharmacol, 51, 1997, páginas 816-824). La concentración de ^3H -nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de ligadura se llevaron a cabo con sendos 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de preparación en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM y EDTA 1 mM.

La ligadura al receptor ORL1 se determinó utilizando sendas porciones de 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg) por incubación de la preparación a temperatura ambiente durante una hora y medición subsiguiente en el contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica como valor K_i .

La invención será ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos de realización no limitativos.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

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

Los ensayos cromatográficos en capa delgada se realizaron con placas HPTLC, sílica gel 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

Las relaciones de mezclas de los eluyentes para todos los ensayos cromatográficos están indicados siempre en volumen/volumen.

Vol.% significa volumen porcentual y m% significa masa porcentual.

El término "temperatura ambiente" significa 20 a 25°C.

25/5

Ejemplo 1:

Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol

1a. etapa

Cloruro de bencilidendimetilamonio

10 g (56 mmol) de N,N,N',N'-tetrametil-C-fenilmetanodiamina (J. Am. Chem. Soc. 77, 1955, S. 1114-1116) se disolvieron en 100 ml de éter dietílico y se enfriaron en baño de hielo a 0°C. Se agregaron por gotas y bajo nitrógeno 4,0 ml (56 mmol) de cloruro de acetilo. Después de la primera gota precipitó una sal blanca y se elevó ligeramente la temperatura. Después de 15 horas a temperatura ambiente se separó por decantación, se lavaron los sólidos tres veces con sendas porciones de 100 ml de éter dietílico, se filtró por placa de vidrio sinterizado bajo gas protector de nitrógeno y se secó bajo vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 7,7 g de cloruro de bencilidendimetilamonio (correspondiente a 85% del rendimiento teórico).

2a. Etapa

2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona

7,1 ml (44 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno se disolvieron en 45 ml de diclorometano y se enfriaron bajo nitrógeno en un baño de hielo seco/isopropanol a -70°C. Se

agregaron bajo agitación 7,5 g (44 mmol) de cloruro de bencilidimetilamonio de la etapa 1, se calentó la mezcla en el término de dos a tres horas a -30°C y se dejó durante 15 horas a esta temperatura. Para el procesamiento se agregaron 60 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se agitó durante 5 minutos. Se lavó a temperatura ambiente con 50 ml de éter dietílico, se agregaron 440 ml de solución de amoníaco (25 Vol.%) a la fase acuosa y se extrajo rápidamente tres veces con sendas porciones de 150 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados en evaporador rotatorio sin aporte de calor (500 a 10 Hpa). De esta manera se obtuvieron 10,1 g de base en bruto (correspondientes a 99,5% del rendimiento teórico).

9,81 g (42,4 mmol) de la base en bruto fueron disueltos en 83 ml de 2-butanona y se agregaron sucesivamente 0,76 ml (42,2 mmol) de agua y 5,36 ml (42,4 mmol) de clorotrimetilsilano. Se dejó la preparación durante 15 horas a temperatura ambiente, los sólidos precipitados fueron filtrados por succión, lavados con pequeñas porciones de éter dietílico y secados bajo vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 8,92 g de clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona (correspondientes a 79% del rendimiento teórico).

ZIN
4

3a. etapa

Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol

0,38 g (15,6 mmol) de viruta de magnesio fueron agitadas con 15 ml de éter dietílico p.a. Se agregaron por gotas 2,0 ml (15,6 mmol) de cloruro de 2-clorobenzoilo, disueltos en 15 ml de éter dietílico de manera que la mezcla de reacción entró en ligera ebullición. Después del agregado se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada en la etapa 2 se disolvieron en 15 ml de éter dietílico, se agregaron por gotas y en baño de hielo a la preparación de Grignard y se agitó 15 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando en baño de hielo y se extrajo a temperatura ambiente tres veces con sendas porciones de 60 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 4,50 g de base en bruto (correspondiente al 97% del rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) se precipitó un clorhidrato con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona. De este precipitado se liberó la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%), se extrajo tres veces con sendas

porciones de 40 ml de éter dietílico, se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 2,90 g de base en bruto que se virtieron sobre una columna de 3,5 x 15 cm cargada con sílica gel. La elución con acetato de etilo/n-hexano 2:5 dio 1,59 g de base a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 1,75 g de clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol (correspondiente a 34% del rendimiento teórico), que se descompone por calentamiento a partir de 130°C.

Ejemplo 2:

Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol

0,38 g (15,6 mmol) de viruta de magnesio fueron agitados en 15 ml de éter dietílico p.a. Se agregaron por gotas 2,0 ml (15,6 mmol) de cloruro de 3-clorobencilo disuelto en 15 ml de éter dietílico de manera que la mezcla de reacción entró en ligera ebullición. Después del agregado se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. Se disolvieron 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada en el ejemplo 1 en 15 ml de éter dietílico, se agregó por gotas y enfriando en baño de hielo a la preparación de

Grignard y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando en baño de hielo y se extrajo tres veces a temperatura ambiente con sendas porciones de 60 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 4,55 g de base en bruto (correspondiente a 98% de rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) se precipitó un clorhidrato con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona. Se liberó la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%), se extrajo tres veces con sendas porciones de 40 ml de éter dietílico, se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa).

Se obtuvieron 2,87 g de base en bruto, a la que se adicionaron 5 ml de acetato de etilo/n-hexano 2:5. Se separó por filtración el residuo insoluble y se secó. Se obtuvieron 2,11 g de base, a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se precipitaron 1,68 g de clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol (correspondiente a 33% de rendimiento teórico) con un punto de fusión de 185-188°C.

Ejemplo 3:

Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol

Se agitaron 0,38 g (15,6 mmol) de viruta de magnesio con 15 ml de éter dietílico p.a. Se agregaron por gotas 1,99 g (15,6 mmol) de bromuro de 4-clorobencilo, disueltos en 15 ml de éter dietílico de manera que la mezcla de reacción entró en ligera ebullición. Después del agregado se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada según el ejemplo 1 fueron disueltos en 15 ml de éter dietílico, agregados por gotas y enfriando con hielo a la preparación de Grignard y se agitó 15 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando en baño de hielo y se extrajo a temperatura ambiente tres veces con sendas porciones de 60 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 4,48 g de base en bruto (correspondiente al 97% del rendimiento teórico).

A partir de la base en bruto y según el ejemplo 1 (2a. etapa) se obtuvo con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona 1,74 g de clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol (correspondiente a

34% del rendimiento teórico), que por calentamiento se descompone a partir de 208°C.

Ejemplo 4:

Clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilamino fenilmetil)ciclohexanol

0,29 g (11,9 mmol) de viruta de magnesio fueron agitados con 5 ml de éter dietílico p.a. Se agregaron por gotas 2,47 g (11,9 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo disueltos en 10 ml de éter dietílico de manera que la mezcla de reacción entró en ligera ebullición. Después del agregado se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. 2,30 g (9,9 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada en el ejemplo 1 se disolvieron en 10 ml de éter dietílico, se agregaron por gotas y enfriando en baño de hielo a la preparación de Grignard y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando en baño de hielo y se extrajo tres veces a temperatura ambiente con sendas porciones de 15 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 3,58 g de base en bruto (correspondiente a 100% de rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 1

(2a. etapa) se precipitó un clorhidrato con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona. De ésta, se liberó la base con 30 ml de agua y 10 ml de solución de amoníaco (25 Vol.%), se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter dietílico, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 2,31 g de base en bruto (correspondiente a 65% de rendimiento teórico), a partir de la cual y según el ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 2,0 g de clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenil metil)ciclohexanol (correspondiente a 51% de rendimiento teórico) con un punto de fusión de 185-188°C.

Ejemplo 5:

1a. Etapa: 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona

A 620 ml (620 mmol) de solución de yoduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados a 0°C en baño de hielo se agregaron bajo agitación 32,1 g (283 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secado, 79 ml (565 mmol) de trietilamina y 79 ml (620 mmol) de clorotrimetilsilano, por gotas, y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se enfrió con hielo y se agregó 30,0 (283 mmol) de benzaldehído y se siguió agitando durante otra hora a temperatura ambiente. Nuevamente se enfrió en baño de hielo a 0°C, se

agregaron 42,7 g (283 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando otras dos horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregó a la preparación enfriando con hielo 420 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con sendas porciones de 420 ml de éter dietílico y se alcalinizó a pH aproximadamente 9 con 1060 ml de solución diluida de amoníaco (5 Vol%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 420 ml de éter dietílico, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa) sin aporte de calor. Se obtuvieron 54,1 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona (correspondiente al 83% del rendimiento teórico).

2a. Etapa: Clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol

0,38 g (15,6 mmol) de viruta de magnesio se agitaron con 10 ml de éter dietílico p.a. Se agregaron por gotas 3,03 g (15,6 mmol) de benzotrifluoruro de 3-clorometilo disueltos en 10 ml de éter dietílico de manera que la mezcla entró en ligera ebullición. Después del agregado se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada en la etapa 1 fueron disueltos en 15 ml de éter dietílico, agregados por

gotas y enfriando en baño de hielo a la preparación de Grignard y se siguió agitando durante 15 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando con baño de hielo y se extrajo tres veces a temperatura ambiente con sendas porciones de 20 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 4,90 g de base en bruto (correspondiente a 96% de rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 3,16 g de clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol (correspondiente a 57% del rendimiento teórico), con un punto de fusión de 184 - 186°C.

Ejemplo 6:

1a. Etapa: [2-dimetilaminotiofen-2-ilmetil]ciclohexanona

A 118 ml (118 mmol) de solución de yoduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con baño de hielo a 0°C se agregaron bajo agitación 4,36 g (53,5 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secado, 15 ml (107 mmol) de trietilamina y 15 ml (118 mmol) de clorotrimetilsilano, por gotas, y se agitó una hora a temperatura ambiente. Enfriando

con hielo se agregaron 6,0 g (53,5 mmol) de tiofen-2-carboxaldehído y se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. Se enfrió nuevamente en baño de hielo a 0°C, se agregaron 8,6 ml (53,5 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando dos horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregó a la preparación y enfriando con hielo 80 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con sendas porciones de 80 ml de éter y se alcalinizó a con 200 ml de solución diluida de amoniaco (5 Vol%) (pH aproximadamente 9). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 80 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 8,09 g de base en bruto de 2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclohexanona con un rendimiento de 63,7% del teórico.

2a. Etapa

Clorhidrato de 2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)-1-(3-tri fluorometilbencil)ciclohexanol

0,31 g (12,6 mmol) de viruta de magnesio fueron agitados con 10 ml de éter p.a. Se agregaron por gotas 2,46 g (12,6 mmol) de benzotrifluoruro de 3-clorometilo disueltos en 10 ml de éter de manera que la mezcla de reacción entró en ligera ebullición. Una vez terminada la adición se siguió agitando

una hora a temperatura ambiente. 2,50 g (10,5 mmol) de la 2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclohexanona preparada en la etapa 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados por gotas y enfriando en baño de hielo a la preparación de Grignard y se agitó 15 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriando con baño de hielo y se extrajo tres veces a temperatura ambiente con sendas porciones de 20 ml de éter. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 3,33 g de base en bruto (correspondiente a 79,6% de rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 3 (3a. etapa) y con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se precipitó un clorhidrato del cual se dejó la base en libertad con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoniaco (25 Vol.%), se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 HPa). Se obtuvieron 0,63 g de base en bruto (15,0% de rendimiento teórico) a partir de la cual según el ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,39 g de clorhidrato de 2-(dimetilamino-tiofen-2-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol (con un rendimiento de 8,5% del teórico), que descompone a partir de 98°C.

3A
37

Ejemplo 7:

Clorhidrato de 2-(dimetilaminotiofen-3-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol

En la forma descripta en el ejemplo 6 primeramente se preparó 2-(dimetilaminotiofen-3-ilmetil)ciclohexanona a partir de clorhidrato de dimetilamina, tiofen-3-carbaldehído y 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y luego por reacción con benzotrio fluoruro de 3-clorometilo en una reacción de Grignard y subsiguiente precipitación de clorhidrato se obtuvo el clorhidrato de 2-(dimetilaminotiofen-3-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol.

Ensayos farmacológicos moleculares

De cada uno de estos compuestos de los ejemplos 1 a 7 y conforme a los ensayos farmacológicos moleculares se determinó la afinidad al receptor ORL1. Los correspondientes valores K_i están indicados en la siguiente Tabla 1.

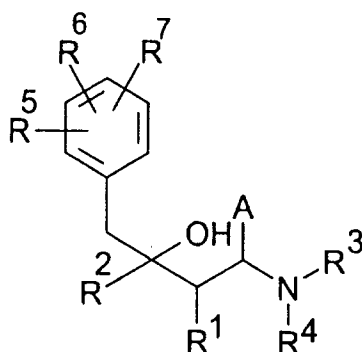
Tabla 1

Ejemplo	Ki (μM) Ensayo de ligadura ORL1
1	6,0
2	2,1
3	1,7
4	1,9
5	0,90
6	0,60
7	0,33

3700

Reivindicaciones

1.- Uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I



I

en la cual

A representa un radical arilo o heteroarilo,

R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido con fenilo,

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, un radical arilo o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos o los radicales R^3 y R^4 en conjunto forman un grupo $(CH_2)_{3-6}$ o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , fenilo, CN, NO_2 o un radical alquilo C_{1-6} ,

R^8 representa H, un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como regulador regulador ORL1 (receptor similar a opioide) para el sistema nociceptina/ orfanina FQ ligando de receptor ORL1.

2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido con fenilo y R^3 a R^8 y A tienen los significados según la reivindicación 1.

3.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o eventualmente al menos monosustituido preferiblemente con OR^8 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , C_{1-6} -alquilo o fenilo, y R^1 a R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 a R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, un halógeno o un radical CF_3 y R^1 a R^4 tienen los significados indicados para la reivindicación 1.

5.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 forman en conjunto un anillo de ciclohexilo que también puede estar sustituido con fenilo, A representa un

radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o al menos monosustituido preferentemente con OR^8 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , C_{1-6} -alquilo o fenilo, y R^3 a R^8 tienen los significados según la reivindicación 1.

6.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos comprenden

1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato

y/o

2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y el correspondiente clorhidrato.

7.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para la ansiolisis.

8.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

9.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para la diuresis.

10.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipotensión.

11.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión.

12.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia senil.

13.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

14.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones cognitivas generales.

15.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tinitus.

16.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la sordera.

17.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento

66A
2

de epilepsia.

18.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad.

19.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de caquexia.

20.- Uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o las correspondientes bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para la ansiolisis.

21.- Uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

22.- Uso de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o las correspondientes bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para la diuresis.

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERNER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 27 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. 28 expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 27 OCT 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 23 FEB 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de legalizaciones

El Notario 24 del Circulo de Bogotá
TESTIFICA: Que lo presente replica
Coincide exactamente con el original
que se le presentó a la vista
25 JUL 1997
EUCALIA
No. 19

Grünenthal GmbH
DE 914 46
53
00047383

TRADUCCION OFICIAL No. 8094

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 63 175.1, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 63 175.1
Fecha solicitud	27 de diciembre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Empleo de compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos como medicamentos
IPC:	A 61 K, C 07 C,

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 21 de noviembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Waasmaier

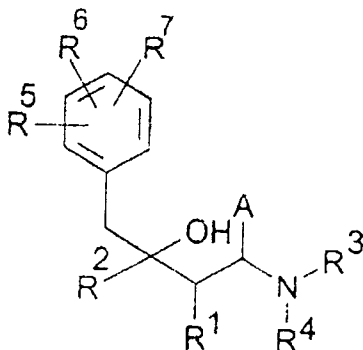
(Cinta y sello de oblea)

199 63 175.1 OR 914

LUZ ARRIAGA DE RIVERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución Notarial

Reivindicaciones

1. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I



en la cual

A representa un radical arilo o heteroarilo,
 R^1 y R^2 que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo o R^1 y R^2 juntos forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido por fenilo,

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, un radical arilo o un radical arilo ligado a

través de un radical C_{1-3} -alquilenos o los radicales R^3 y R^4 juntos forman un grupo $(CH_2)_{3-6}$ o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

R^5 , R^6 y R^7 que puede ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , fenilo, CN, NO_2 o un radical alquilo C_{1-6} ,

R^8 representa H, un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o un radical C_{1-3} alquilenos,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables como regulador ORL1 (receptor similar a opioide) para el sistema nociceptina/orfanina FQ ligando de receptor ORL1.

2. Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 juntos forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar sustituido con fenilo y R^3 a R^8 y A tienen los significados según la reivindicación 1.
3. Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no

sustituido y R^1 a R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4. Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 a R^7 que pueden ser iguales o diferentes, representan H, un halógeno o un radical CF_3 y R^1 hasta R^4 y R^8 tienen los significados indicados para la reivindicación 1.
5. Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 forman juntos un anillo de ciclohexilo que también puede estar sustituido con fenilo, A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o sustituido y R^3 a R^8 tienen los significados según la reivindicación 1.
6. Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos comprenden
1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)
ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

y/o

2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-trifluorometilbencil)
ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato.

7. Empleo según un de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para la ansiolisis.
8. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
9. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de a diuresis

OK
50

10. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipotensión.
11. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.
12. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia senil.
13. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
14. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones cognitivas generales.
15. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tinitus.

59

16. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la sordera.
17. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epelepsia.
18. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
19. Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caquexia.
20. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para la ansiolisis.

68

81 60

21. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
22. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para la diuresis.
23. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipotensión.
24. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I

64
61

según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros,
diastereómeros o bases o sales correspondientes con
ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación
de un medicamento para el tratamiento de la
hipertensión.

25. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-
fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I
según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros,
diastereómeros o bases o sales correspondientes con
ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación
de un medicamento para el tratamiento de la demcia
senil.

26. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-
fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I
según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros,
diastereómeros o bases o sales correspondientes con
ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación
de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad
de Alzheimer.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
FEBRUARY 2002

65
62

27. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones cognitivas generales.
28. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tinitus.
29. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la sordera.

- 64
63
30. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
31. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
32. Empleo de al menos un compuesto de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros o bases o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caquexia.
33. Empleo según una de las reivindicaciones 20 a 32, caracterizado porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo

12 64

(CH₂)₂₋₆ que también puede estar sustituido con fenilo y R³ a R⁸ y A tienen los significados según la reivindicación 1.

34. Empleo según la reivindicación 20 a 32, caracterizado porque A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido y R¹ a R⁸ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
35. Empleo según la reivindicación 20 32, caracterizado porque R⁵ a R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, representan H, un halógeno o un radical CF₃ y R¹ hasta R⁴ y R⁸ tienen los significados indicados para la reivindicación 1.
36. Empleo según la reivindicación 20 32, caracterizado porque R¹ a R² juntos forman un anillo de ciclohexilo que también puede estar sustituido con fenilo, A representa un radical fenilo, tiofenilo o furilo no sustituido o sustituido y R³ a R⁸ tienen los significados según la reivindicación 1.

65

37. Empleo según la reivindicación 20 32, caracterizado porque los compuestos de 4-amino-1-fenilbutano-2-ol sustituidos comprenden

1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)

ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)

ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)

ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)

ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato

y/o

2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-trifluorometilbencil)

ciclohexanol y/o el correspondiente clorhidrato.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 14 de enero 2001.

199 63 175.1 OR 914

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 009 Minjusticia

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

66



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 63 175.1

Anmeldetag: 27. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen als Arzneimittel

IPC: A 61 K, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

[Handwritten signature]