



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-98846

54. TÍTULO **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PÍRIDINA
CÍCLOHEXANO-1,4-DIAMINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/435

71. SOLICITANTE **GRÜNENTHAL GMBH.**

DOMICILIO **AACHEN, ALEMANIA**

74. APODERADO **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

22. BOGOTÁ, D. C. **07 DE NOVIEMBRE DE 2.003**

GR
S



PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL.

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: GRÜNENTHAL GMBH
Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Dirección: Carrera 7 No. 74 - 84, Of. 508
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17192.082 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) (72)
Nombre: Bernd SUNDERMANN
Corinna MAUL
Helmut BUSCHMANN
Barbara HELLER
Dirección: ALEMANIA
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/05078 Fecha 08 de Mayo de 2.002
Publicación Internacional No. WO 02/090330 Fecha 14 de Noviembre de 2.002

TÍTULO (54) "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"

① Clasificación Internacional (51) C07D213/30 A61K31/435

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐ ALEMANIA 09 DE MAYO DE 2001 DE 101 23 163.6

Comprobante de pago No. 41,455 Fecha: 13 DE JUNIO DE 2.003

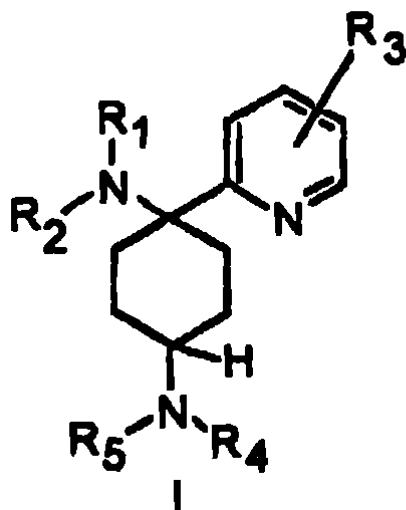
Folio 2, : Extracto de Publicacion

2

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **REPOSA EN EL EXPEDIENTE No.02-094.199**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA *H. Rubio*
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

3

PARA USO DE APLICACION : 03030304 00000004 Folios: 07
HUMBERTO RU Fecha REC: 2003-11-07 15:47:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE ACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE
DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-
POTRONA CICLOHEXANO 1,4-
DIAMINA

TI : 03030303-1

RECIBO OFICIAL DE DATA : 07 - 41,453
CEDA : JUNIO 13 DE 2003

***** CONSIDERACIONES *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	EFECTIVO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PSC	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANAZO	CONSIDERACION	BANCO PCHLAF	656-96110-4	312:607	13/06/2003	6.240,300.00

***** C O N T E N I D O *****

CANT. RECIBISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50035-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,300.00
	TOTAL :	400,300.00

SUP: CIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EFECTIVO No. _____

Folio 5: Tarjeta Autor

Folio 6: Tarjeta Tematica

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised report according to the decision of the President of the EPO published in the OJ 11/2001)

Applicant's or agent's file reference GRA 3104-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPC/AM 16)	
International application No. PCT/EP 02/ 05078	International filing date (day/month/year) 08/05/2002	Priority date (day/month/year) 09/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213 / 36		
Applicant GRÜNENTHAL GMBH et al		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This **REPORT** consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by **ANNEXES**, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.
- This report contains indications relating to the following items:
 I ☒ **Head** of the report
 II **Priority**
 III **Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**
 IV **Lack of unity of invention**
 V ☒ **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement**
 VI **Certain documents cited**
 VII **Certain defects in the international application**
 VIII **Certain observations on the international application**

Date of submission of the demand 28/11/2002	Date of completion of this report 10/12/2002
Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 323656 opm d Fax. (+49-89) 2399-4463	Authorized officer JONES M II Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/PEA/409 (cover sheet) F20478 (Oct 2002)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International file No. PCT / EP 02 / 05078

I. Basis of the report

The application documents in the version originally submitted form the basis of this report.

V. Reasoned statement under Article 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

In consideration of the documents cited in the International Search Report it is found that the invention as characterised in the claims meets the criteria set out in Article 33(1) PCT, i.e. it can be regarded as being novel, based on inventive step and having industrial applicability.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Nationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABI 11/2001)

Aktzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3104-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktzeichen PCT/EP 02/ 05078	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/05/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213/36		
Anmelder GRÜNTHAL SMH et al		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachten über Neuheit, erfindertische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitslichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 15(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfindertischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28/11/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10/12/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epma d Fax: (+49-89) 2399-4443	Bevollmächtigter Reclamant JONES M II Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/PEA/409 (Deckblatt) P20478 (Oct 2002)



8.

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu, als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und als gewerblich anwendbar anzusehen ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3104-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05078	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/2002
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/05/2001	
Anmelder GRÜENTHAL GMBH	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarte Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungseffekt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einzelheit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Sicherungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

10

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSORGANISMANDES
IPK 7 C07D213/36 A61K31/435 A61P25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHERTE GEBIETE

Forschlicher Mindestprüfungs (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Forschliche aber nicht zum Mindestprüfungs gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Abstracts hervorgerufenen Teile	Seit. Anspruch Nr.
A	US 4 113 866 A (LEDNICER DANIEL) 12. September 1978 (1978-09-12) das ganze Dokument	1
A	WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ;KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER) 22. Juli 1999 (1999-07-22) das ganze Dokument	1
A	BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, Nr. 7, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentanträge

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu bestätigen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)
 - *U* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Darstellung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie beigetragen hat
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachvollziehbar ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. September 2002	Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 09/09/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchereinrichtung Europäisches Patentamt, P.O. Box 1, 8043 München 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Rechtsnachfolger des Anmelders Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angehen zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/05078

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4113866	A	12-09-1978	US	4447454 A	08-05-1984
WO 9936421	A	22-07-1999	AT	219772 T	15-07-2002
			AU	1679099 A	02-08-1999
			BG	104670 A	31-05-2001
			BR	9907104 A	24-10-2000
			CA	2317462 A1	22-07-1999
			CN	1288464 T	21-03-2001
			DE	69901934 D1	01-08-2002
			DK	1049689 T3	22-07-2002
			EP	1049689 A1	08-11-2000
			WO	9936421 A1	22-07-1999
			JP	2002509148 T	26-03-2002
			NO	20003671 A	18-09-2000
			PL	342046 A1	21-05-2001
			TR	200002090 T2	21-11-2000
			US	6423725 B1	23-07-2002
			ZA	9900314 A	18-07-2000

Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina

La presente invención se relaciona con los derivados sustituidos de 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, un proceso para su producción, medicamentos que
5 contienen esos compuestos y el uso de derivados sustituidos de 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina para la producción de medicamentos.

El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (semejante a receptor de opioide) (Meunier et al., Nature 377, 1995, Págs. 532-
10 535), que pertenece a la familia de los receptores de opioides y se puede encontrar en muchas zonas del cerebro y de la médula espinal (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, Págs. 33-38; Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, Pág. 215-221). El péptido se caracteriza por una gran afinidad, con un valor aproximado de K_d de 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, Págs. 816-
15 824) y por una gran selectividad para el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo de los receptores de opioides μ , κ y δ , y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina muestra una fuerte semejanza con los de los péptidos de opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina, a través del acoplamiento con proteínas G_{12} , causa una inhibición de la adenilato ciclasa
20 (Meunier et al., Nature 377, 1995, Pág. 532-535). A nivel celular también hay semejanzas funcionales entre los receptores de opioides μ , κ y δ y el receptor ORL1, con respecto a la activación del canal de potasio (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, Págs. 447-450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 50, 1996, Págs. 1608-1611) y la inhibición de los canales de calcio tipo L, N y P/Q (Conner
25 et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, Págs. 205-207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, Pág. 6657-6664).

Después de la administración intercerebroventricular del péptido nociceptina se desarrolla una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diversos modelos animales (Reinsheld et al., Science 270, 1995, Pág. 792-794; Hara et al., Br. J.
30 Pharmacol. 121, 1997, Págs. 401-408). Estos hallazgos se pueden explicar como inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil et al., Neurosci. Letters 214, 1996, Pág. 131-134 y Neuroscience 75, 1996, Págs. 333-337). En relación con

esto, también se ha demostrado una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Por otra parte, también se ha demostrado un efecto antinociceptivo de la nociceptina en diversos modelos animales, en particular después de la administración intratecal. La nociceptina inhibe la actividad de las neuronas de ganglios basales estimuladas por kainato o glutamato (Shu et al., Neuropeptides, 32, 1998, 567-571) o de las neuronas de la médula espinal estimuladas por glutamato (Faber et al., Br. J. Pharmacol., 119, 1996, Págs. 189-190); tiene una acción antinociceptiva en la prueba de agitación de cola en los ratones (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116), en el modelo del reflejo flexor en ratas (Xu et al., NeuroReport, 7, 1996, 2092-2094) y en la prueba de formalina en ratas (Yamamoto et al., Neuroscience, 81, 1997, Págs. 249-254). También se ha demostrado una acción antinociceptiva de la nociceptina en modelos de dolor neuropático (Yamamoto y Nozaki-Taguchi, Anesthesiology, 87, 1997), que es de particular interés porque la actividad de la nociceptina aumenta después de la axotomía de los nervios espinales. Esto contrasta con los opioides clásicos, cuya actividad disminuye bajo estas condiciones (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, Págs. 9685-9694).

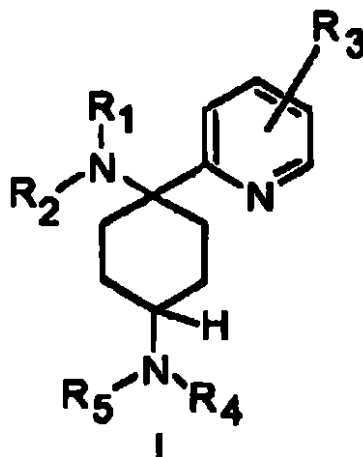
Además, el receptor ORL1 también interviene en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Entre ellos están el desarrollo del aprendizaje y de la memoria (Sandín et al., Eur. J. Neurosci., 9, 1997, Págs. 194-197; Manabe et al., Nature, 394, 1997, Págs. 577-581), la audición (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, Págs. 1858-1864), alimentación (Pomonis et al., NeuroReport, 8, 1998, Págs. 368-371), regulación de la presión sanguínea (Gumusel et al., Life Sci., 60, 1997, Págs. 141-145; Campion y Kadowitz, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 1997, Págs. 309-312), epilepsia (Gutiérrez et al., Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol. 24, 28ª Reunión Anual, Los Angeles, 7 a 12 de noviembre de 1998) y diuresis (Kapista et al., Life Sciences, 60, 1997, PL 15-21). Un artículo de reseña de Calo et al. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) presenta una perspectiva de las indicaciones o procesos biológicos en los que el receptor ORL1

juega o con mucha certeza puede jugar un papel. Entre los citados se incluyen: analgesia, estimulación y regulación de la alimentación, influencia sobre μ -agonistas como morfina, tratamiento de síntomas de abstinencia, reducción del potencial de adicción de morfina, ansiólisis, modulación de la actividad motora, amnesia, epilepsia; modulación de liberación de neurotransmisores, en especial de glutamato, serotonina y dopamina, y en consecuencia de enfermedades neurodegenerativas; influye sobre el sistema cardiovascular, desencadenamiento de una erección, diuresis, antinatriuresis, equilibrio iónico, presión arterial, perturbaciones de retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes sobre los tractos respiratorios, micción refleja (incontinencia urinaria). También se describe el uso de agonistas y antagonistas como anoréticos, analgésicos (también en coadministración con opioides) o nootrópicos.

En consecuencia, las aplicaciones posibles de compuestos que se enlazan con el receptor ORL1 y lo activan o lo inhiben son variadas.

El objeto de la presente invención fue proporcionar medicamentos que actúen sobre el sistema de receptor de nociceptina/ORL1 y que en consecuencia sean adecuados como medicamentos en especial para tratamiento de las diversas enfermedades relacionadas con este sistema, de acuerdo con la técnica anterior, o para el uso en las indicaciones que se mencionan aquí.

En consecuencia, la invención se refiere a los derivados sustituidos de 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tienen la fórmula general I,



en la que

- R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;
- o bien los grupos R^2 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

- donde R^6 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

- R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , OR^{26} , $NR^{27}R^{28}$;

en donde R^{26} se selecciona entre alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/o OH; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/y OH, y enlazado a través de alquilo C_{1-3} saturado o no saturado;

donde R^{27} y R^{28} son independientes entre sí y se seleccionan entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH;

o bien los grupos R^{27} y R^{28} representan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{28}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, donde

R^{29} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH; arilo, cicloalquilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 ,

C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH ;

5 R^4 se selecciona entre H , alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$,

siendo $X = O$ o S ,

10 donde R^7 se selecciona entre H , alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado,
15 ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

donde R^8 se selecciona entre H , alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

20 los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

donde R^{10} se selecciona entre H ; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no
25 sustituido; anillo o heteroarillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} :

en el que R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado
30 o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más

veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $CHR^{11}R^{12}$, $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$;

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

donde R^{11} se selecciona entre

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y en el que R^{12} se selecciona entre

H ; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^4 y R^5 forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que en forma opcional puede estar condensado con otros anillos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

Todos estos compuestos o grupos de compuestos de acuerdo con esta invención muestran un enlazamiento notable con el receptor ORL1.

En el sentido de esta invención, se entiende que los grupos alquilo o cicloalquilo son hidrocarburos saturados y no saturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden ser no sustituidos o sustituidos una o más veces. Alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2; alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3; alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4; alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 C6; alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7; alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8; alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10; y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4; cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5; cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6; cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7; cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8; cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5; cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6; cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7; cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Con respecto a cicloalquilo, el término incluye también cicloalquilos saturados en los que uno o 2 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N u O. Sin embargo, el término cicloalquilo también incluye en particular los cicloalquilos mono o polisaturados, de preferencia monosaturados, sin heteroátomo en el anillo, siempre y cuando el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los grupos alquilo o cicloalquilo son, de preferencia, metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metil etilo, butilo, 1-metil propilo, 2-metil propilo, 1,1-dimetil etilo, pentilo, 1,1-dimetil propilo, 1,2-dimetil propilo, 2,2-dimetil propilo, hexilo, 1-metil pentilo, ciclopropilo, 2-metil ciclopropilo, ciclopropil metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentil metilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH y pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

- En relación con alquilo o cicloalquilo, dentro del sentido de esta invención, el término sustituido se refiere, a menos que se defina especialmente otra cosa, a la sustitución de cuando menos un hidrógeno (opcionalmente también varios) por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; "sustituido varias veces" o "sustituido", en el caso de la sustitución múltiple, indica que la sustitución se hace más de una vez, tanto en distintos átomos como en el mismo átomos, con sustituyentes iguales o distintos; por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF_3 , o en diversos sitios, como en el caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Los sustituyentes especialmente preferidos en este contexto son F, Cl, y OH. Respecto a cicloalquilo, el hidrógeno también puede estar sustituido por O-alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} (cada uno estando sustituido una o más veces o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF_3 , metoxi o etoxi.
- 15 El término $(\text{CH}_2)_{3-6}$ representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_2)_{1-4}$ representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_2)_{4-5}$ representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.
- 20 Un grupo arilo indica sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos, ni siquiera en uno solo de los anillos. Como ejemplos están los grupos fenilo, naftilo, fluoranterilo, fluorenilo, tetrafinilo o indanilo, en particular 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o sustituidos una o más veces.
- 25 Un grupo heteroarilo indica sistemas de anillo heterocíclico con al menos un anillo no saturado, que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno, y/o azufre, y también puede estar sustituido una o más veces. Por vía de ejemplo entre el grupo de los heteroarilos, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.
- 30

En relación con arilo y heteroarilo, el término sustituido indica la sustitución del arilo o heteroarilo con R^{22} , OR^{22} , un halógeno, de preferencia F y/O Cl, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{23}R^{24}$, alquilo C_{1-6} (saturado), alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} cicloalquilo C_{3-6} o alquileno C_{2-6} .

5

En este contexto, el radical R^{22} representa H, alquilo C_{1-10} , de preferencia alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo enlazado a través de un alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, o a través de un grupo alquileno o alquenilo C_{1-3} , donde esos grupos arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

10

los grupos R^{23} y R^{24} , que son iguales o distintos, representan H, alquilo C_{1-10} , de preferencia alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo enlazado a través de alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, o a través de un grupo alquileno C_{1-3} , donde estos radicales arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

15

o bien los grupos R^{23} y R^{24} juntos representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, y

20

el grupo R^{25} representa H, alquilo C_{1-10} , de preferencia alquilo C_{1-6} , un grupo arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo enlazado a través de un alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, o a través de un grupo alquileno C_{1-3} , donde estos grupos arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

25

El término sal indica cualquier forma del ingrediente activo de acuerdo con la invención, en la que asuma una forma iónica, o esté cargado y acoplado con un ion contrario (un catión o un anión) o esté en solución. Esto también incluye complejos del ingrediente activo con otras moléculas e iones, en particular complejos acomplejados a través de interacciones iónicas. En especial (y esto también es una modalidad preferida de la invención) se refiere a sales

30

fisiológicamente admisibles, en especial sales de cationes o bases fisiológicamente admisibles, y sales de aniones o ácidos fisiológicamente admisibles, o una sal formada por un ácido fisiológicamente admisible o un catión fisiológicamente admisible.

3

En el sentido de esta invención, el término "sal fisiológicamente admisible con aniones o ácidos" significa sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, en general protonados, por ejemplo en el nitrógeno, como catión con al menos un anión, que sean fisiológicamente admisibles, en especial en aplicaciones en humanos y/o mamíferos. Dentro del sentido de esta invención se debe entender que indica en particular la sal formada con un ácido fisiológicamente admisible, es decir, las sales del ingrediente activo en particular, con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente admisibles en aplicaciones en humanos y/o mamíferos. Como ejemplo de sales fisiológicamente admisibles de ácidos específicos están las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1b6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil sebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, acetil glicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato se prefiere en forma especial.

Dentro del sentido de esta invención, el término "sal formada con un ácido fisiológicamente admisible" indica las sales del ingrediente activo en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente admisibles, en especial en aplicaciones en humanos y/o mamíferos. Se prefiere en especial el clorhidrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-

dihidro1b6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil sebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, acetyl glicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

5

En el sentido de esta invención, se entiende que el término "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" indica sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, en general un ácido (desprotonado) como anión con al menos un catión, de preferencia inorgánico, que sean fisiológicamente admisibles, en particular en aplicaciones en los humanos y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérneos, y también el NH_4^+ , y en particular las sales de mono o disodio, mono o dipotasio, magnesio o calcio.

10

15 Dentro del sentido de esta invención, se entiende que el término "sal formada por un catión fisiológicamente admisible" indica una sal con al menos uno de los compuestos relevantes como anión, con al menos un catión inorgánico, que sea fisiológicamente admisible, en especial en aplicaciones en humanos y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérneos, y también de NH_4^+ , y en particular las sales de mono o disodio, mono o dipotasio, magnesio o calcio.

20

En una modalidad preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal modo que, de acuerdo con la fórmula I,

25

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

30

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

seleccionándose R^5 entre H, alquilo saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o varias veces o no sustituido, de preferencia

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

10 o bien los grupos R^1 y R^2 son mutuamente independientes y se seleccionan entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-5}$, en particular

15 R^1 y R^2 son mutuamente independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o los radicales R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_3$.

En una modalidad preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I,

20

R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{20} ;

25

donde R^{20} se selecciona entre alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

30

de preferencia

R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{26} ;

- 5 donde R^{26} se selecciona entre alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en particular

R^3 es H.

- 10 En una modalidad preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal modo que, de acuerdo con la fórmula I,

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$, donde $X = O$ o S, de preferencia

15

R^4 se selecciona entre H, $C(O)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^8$, siendo $X = O$,

en particular

- 20 R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$; de preferencia seleccionado R^7 entre

H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

- 25 de preferencia entre

H o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

en particular es CH_3 .

30

En una modalidad preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I,

R^4 y R^5 forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, en el que, además del N

5 obligatorio, hay de 0 a 1 heteroátomos más, seleccionados entre N, S u O;

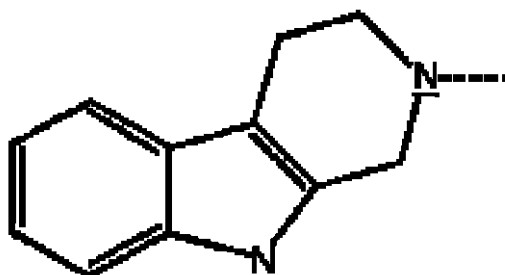
donde el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos pueda estar condensado, opcionalmente, con otros anillos,

10 de preferencia con anillos aromáticos o heteroaromáticos, pudiendo éstos estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos,

en particular el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos está condensado con uno o dos anillos más,

15

el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos se condensa de preferencia con otros dos anillos de tal modo que R^4 y R^5 juntos representen



20

En una modalidad preferida, los derivados de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I,

25 R^4 se selecciona entre H o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia entre

H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

en particular

H o alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

10

En una modalidad preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I,

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o haloarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

15

de preferencia

R^5 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofurenilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluoranterilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroscenafilenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, coopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, itlazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

25

en particular

R^5 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

30

31
DB

En una modalidad más especialmente preferida, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina se sintetizan de tal manera que, según la fórmula I,

- 5 R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo $\text{Y} = \text{O}$, S o H_2 ,

10

de preferencia

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

15

siendo $\text{Y} = \text{O}$ o S ,

n particular

- 20 R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$.

- 25 Respecto a esta modalidad, se prefiere en especial que

R^{11} se selecciona entre

- 30 H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

5 H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₂ saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en particular

10 H, CH₃, C₂H₅ y C(O)O-CH₃

y/o es tan especialmente preferido que

15 R¹² se seleccione entre cicloalquilo C₃₋₈, anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

20 R¹² se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxoprazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o
25 sustituido una o más veces;

en particular

30 R¹² se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cantracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo,

piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

Además, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención se seleccionan con preferencia particular y especial entre el siguiente grupo:

- diclorhidrato de N-4-(dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil] acetamida, diastereoisómero no polar
- triclóridrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar
- triclóridrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar
- triclóridrato de propionato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) metilo, diastereoisómero no polar
- triclóridrato de propionato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) metilo, diastereoisómero polar
- diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereoisómero no polar,

o en forma opcional también en forma de sus racematos, los estereoisómeros citados u otros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

también según el caso en forma de ácidos o bases, o en forma de otras sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes

fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos.

5 Las sustancias de acuerdo con la invención no son tóxicas, por lo que son adecuadas como ingredientes farmacéuticos activos en medicamentos.

10 La invención, en consecuencia, pone a la disposición medicamentos que contengan al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, según el caso en forma de su racemato, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en particular de las sales fisiológicamente admisibles, o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos, y en forma opcional, conteniendo aditivos y/o sustancias auxiliares y/o según el caso, otros ingredientes activos adecuados.

20 Además de al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, los medicamentos de acuerdo con la invención contienen, según el caso, aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, como materiales de soporte, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglomerantes, y se pueden administrar en formas de dosis líquidas o en forma de soluciones inyectables, gotas o ungüentos, en formas semisólidas de dosificación, en forma de granos, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de las sustancias auxiliares, etc., y las cantidades que de ellas se usan dependen de si el medicamento se va a administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intraneal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las membranas mucosas o en los ojos. Las preparaciones en forma de tabletas, pastillas, cápsulas, granulados, gotas, ungüentos y jarabes son adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y

aspersiones son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalativa. Los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, en un depósito de inyección, en forma disuelta o en un emplasto, de acuerdo con el caso con adición de agentes promotores de la penetración cutánea, son preparaciones adecuadas para administración percutánea. Las formas de preparación que se pueden usar para administración oral o percutánea pueden desprender los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención en forma demorada. En principio se pueden agregar otros ingredientes activos más, conocidos por las personas conocedoras de la técnica, a los medicamentos de acuerdo con la invención.

La cantidad de ingrediente activo por administrar al paciente varía, de acuerdo con el peso del paciente, la forma de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. En forma convencional se administra de 0.005 a 1000 mg/kg, de preferencia de 0.05 a 5 mg/kg de al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención.

Para todas las formas anteriores de los medicamentos de acuerdo con la invención se prefiere en especial que, además de al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, el medicamento contenga también un opioide, de preferencia un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, de preferencia hexobarbital o halotano.

En una forma preferida del medicamento, el derivado sustituido de 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención que contiene está presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Como se lee en la introducción con respecto a la técnica anterior, se ha identificado que el receptor ORL1, en especial en la ocurrencia del dolor. En consecuencia, los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina

de acuerdo con la invención se pueden usar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

En consecuencia, la invención proporciona el uso de los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en particular de las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o bien en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

Como ya se dijo en la introducción, además de su función en el desarrollo del dolor, el receptor ORL1 también juega un papel en muchos otros procesos fisiológicos de importancia médica en particular, por lo que la invención también permite usar los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en la forma descrita o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en particular de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, dificultades de aprendizaje y con la memoria (como nootrópico), síntomas de ausencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migrañas, dificultades de audición, motilidad intestinal deficiente, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria

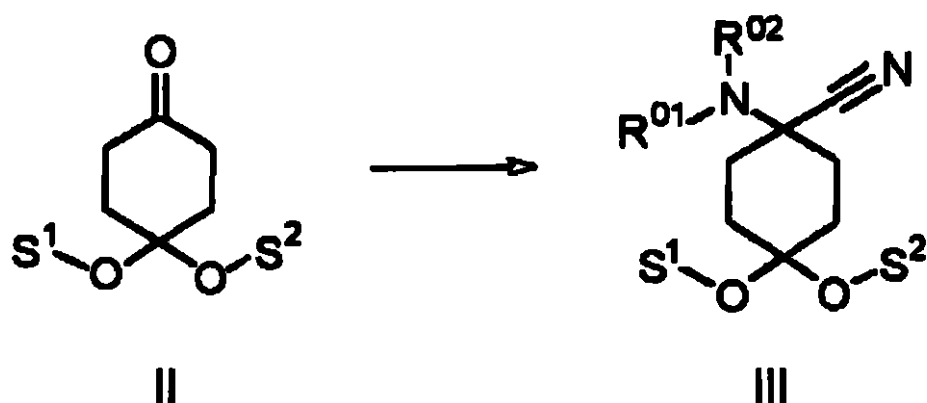
o como relajante muscular, agente anticonvulsivo o anestésico, o para coadministración en el tratamiento con un opioide analgésico o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis y/o ansiólisis.

- 5 En una de las aplicaciones anteriores podrá preferirse que un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que se usa esté presente como diastereómero puro y/o enantiómero, como racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.
- 10 También, la presente invención permite contar con un proceso para el tratamiento, en particular en alguna de las indicaciones anteriores, de un mamífero no humano o de un ser humano que requiera tratamiento para el dolor, en particular del dolor crónico, por administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, o
- 15 de un medicamento de acuerdo con la invención.

También, la invención proporciona un proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, conforme a la fórmula I, donde $R^3 = H$, llamado en adelante proceso A, que

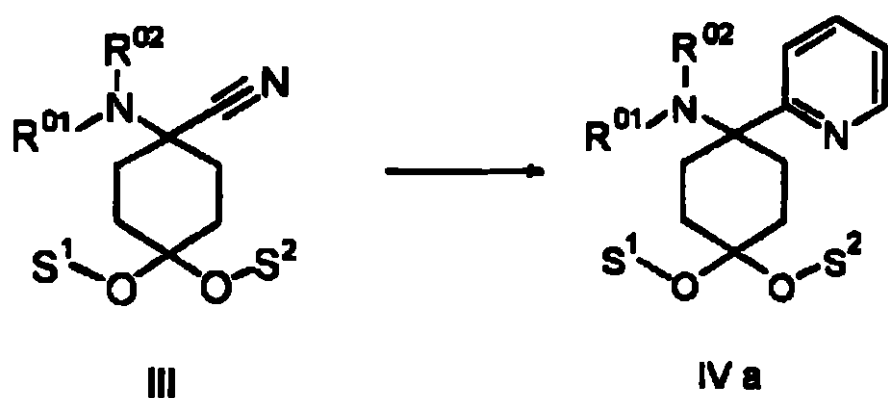
20 comprende los siguientes pasos:

- a. una ciclohexano-1,4-diona, protegida con grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II, reacciona en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para formar un
- 25 derivado sustituido en N del 1-amino-4-oxociclohexano carbonitrilo de acuerdo con la fórmula III;



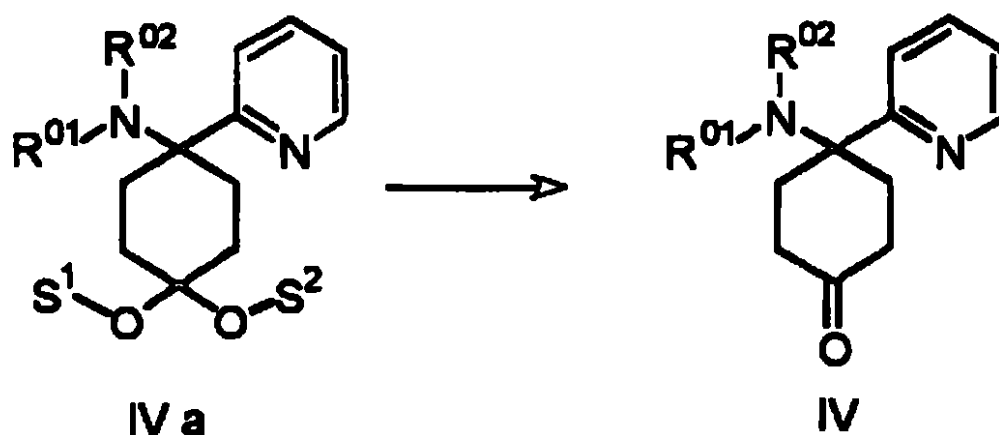
a continuación se hace una acilación, alquilación o sulfonación, según el caso, en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez, y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa, según el caso, una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

b. el aminonitrilo de acuerdo con la fórmula III se pone en contacto con ciclopentadienil cicloocta-1,5-dieno cobalto(I) [cpCo(cod)] y se irradia en acetileno, de tal manera que se produzca un compuesto de acuerdo con la fórmula IVa;



a continuación se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional, en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez y/o en el caso de los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina al menos una vez un grupo protector y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación al menos una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace, según el caso, una acilación, alquilación o sulfonación,

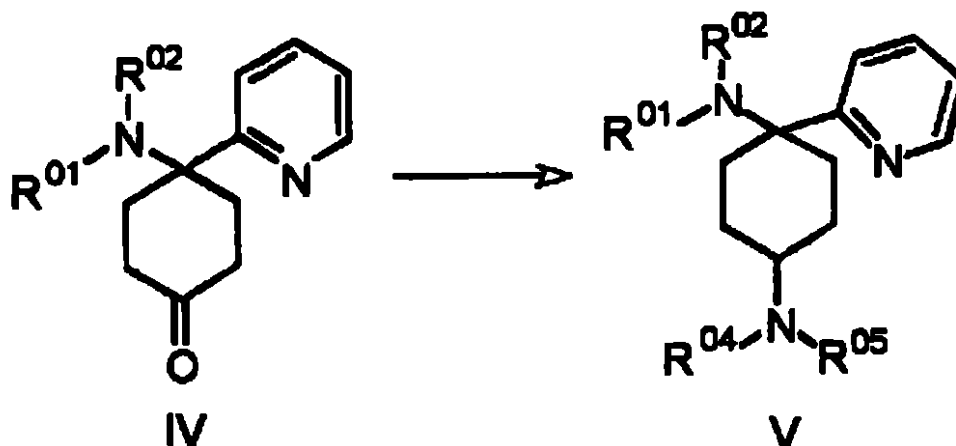
- 10 c. los grupos protectores S^1 y S^2 se eliminan del compuesto con la fórmula IVa de tal modo que se produce un derivado sustituido de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IV;



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez, y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de los compuestos en que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

- d. el derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IVa se amina en forma reductora con un compuesto que tenga la

fórmula $\text{HNR}^{04}\text{R}^{05}$ de tal modo que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V;



a continuación se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $\text{R}^{06} = \text{H}$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $\text{R}^{06} = \text{H}$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación hasta que se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado descrito para los compuestos de acuerdo con la invención, para la fórmula I

y

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H con un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no

sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{03}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

siendo R^{03} seleccionado entre H; H con un grupo protector; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

R^{04} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

R^{05} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector; cicloalquilo C_{3-6} , anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $CHR^{11}R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, - $C(Y)R^{12}$, - $C(Y)-CH_2R^{12}$, - $C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o - $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = H_2$,

donde R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y donde R^{12} se selecciona entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

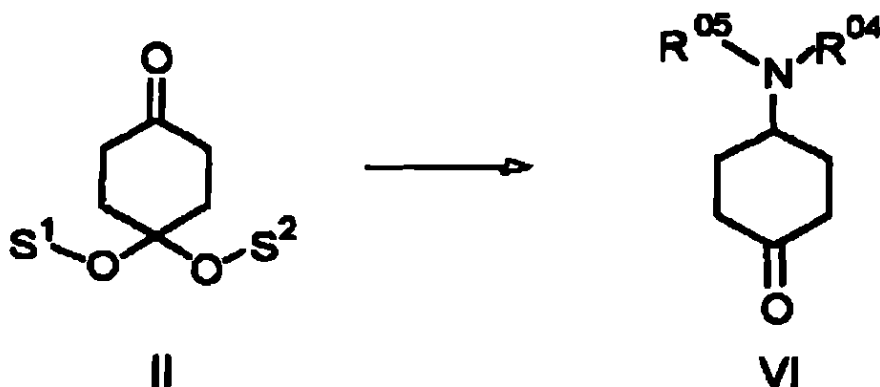
o bien R^{04} y R^{05} forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

y S^1 y S^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre grupos protectores, o juntos representan un grupo protector, de preferencia monoacetal.

Un proceso particularmente adecuado para la producción de los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, con la fórmula I en la que $R^3 = H$, que en adelante se llamará proceso alternativo

A, está formado por los siguientes pasos:

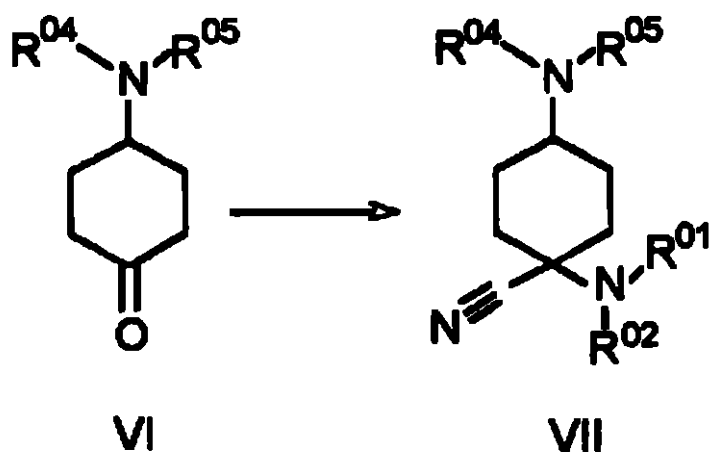
- a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se amina reductoramente con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de tal manera que se produce un derivado de la 4-aminociclohexanona con la fórmula VI;



a continuación se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia, y según el caso una o más veces y/o

en el caso de compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace, según el caso, una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace una acilación, alquilación o sulfonación en forma opcional,

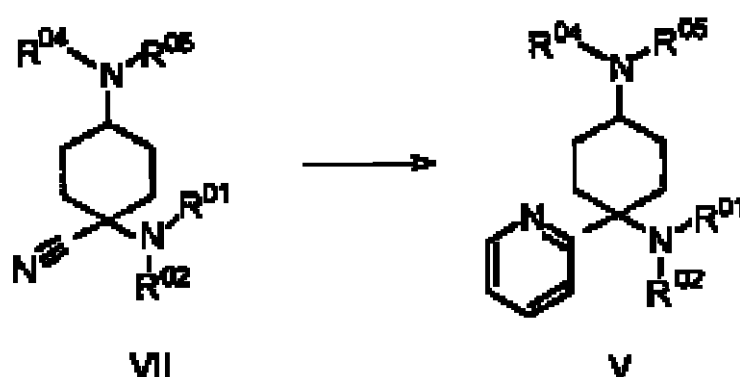
- b. el derivado de la 4-aminociclohexanona con la fórmula VI se hace reaccionar con cianuro en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, de preferencia cianuro de potasio, para formar un derivado de nitrilo de ciclohexanona con la fórmula VII,



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

- c. el derivado de nitrilo de ciclohexanona con la fórmula VII se pone en contacto con ciclopentadienilo cicloocta-1,5-dieno cobalto(I) [$cpCo(cod)$] y

se irradia bajo acetileno, de tal manera que se forma un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula V,



a continuación se efectúa, según el caso, acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y en forma opcional más de una vez y/o en el caso de los compuestos en los que R^{D1} y/o R^{D2} y/o R^{D4} y/o R^{D5} y/o $R^{D6} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{D1} y/o R^{D2} y/o R^{D4} y/o R^{D5} y/o $R^{D6} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación hasta obtener un compuesto con la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado mencionado para los compuestos de acuerdo con la invención, de acuerdo con la fórmula I,

y

R^{D1} y R^{D2} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{03}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

en donde R^{03} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-8} :

R^{04} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

R^{05} se selecciona entre H provisto de un grupo protector, cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $CHR^{11}R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, - $C(Y)R^{12}$, - $C(Y)-CH_2R^{12}$, - $C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o - $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = H_2$,

donde R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y en el que R^{12} se selecciona entre

H, cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^{04} y R^{05} forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

- 5 y S^1 y S^2 son independientes entre si y se seleccionan entre grupos protectores, o juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

- 10 Es especialmente favorable, para ambos procesos A, que los grupos protectores del H en R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} y/o R^{06} se seleccionen entre alquilo, bencilo, o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

- 15 Para el proceso principal A se prefiere en particular que en lugar de la aminación reductora con $HNR^{04}R^{05}$ del paso d, el compuesto IV se haga reaccionar con hidroxilamina y se reduzca después de la formación de la oxima.

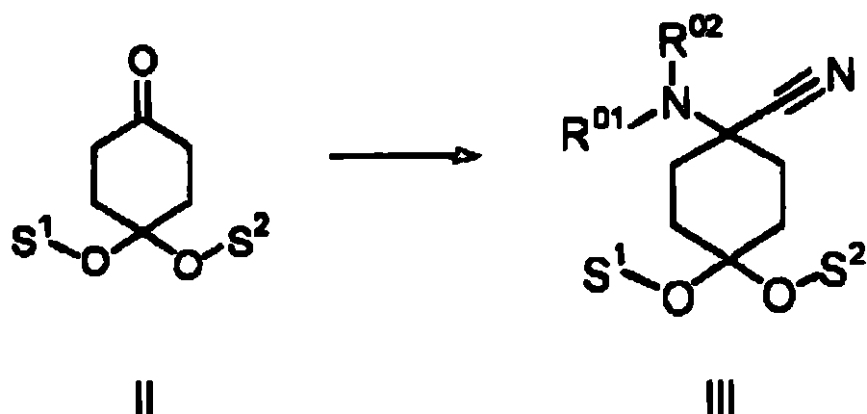
- 20 Para el proceso principal A se prefiere en particular que la irradiación en el paso b dure de 5 a 7 h y/o se efectúe a temperatura ambiente y/o en una atmósfera de acetileno saturado y/o bajo un gas protector.

Para el proceso alterno A se prefiere en particular que la irradiación en el paso c dure de 5 a 7 horas y/o que se haga a temperatura ambiente y/o en una atmósfera de acetileno saturado y/o bajo un gas protector.

- 25 También es adecuado un proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, que en adelante se llamará proceso principal B, que consiste en los siguientes pasos:

- 30 a. una ciclohexano-1,4-dione, protegida con grupos S^1 y S^2 , de acuerdo con la fórmula II, se hace reaccionar, en presencia de un compuesto que tenga la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con un cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para

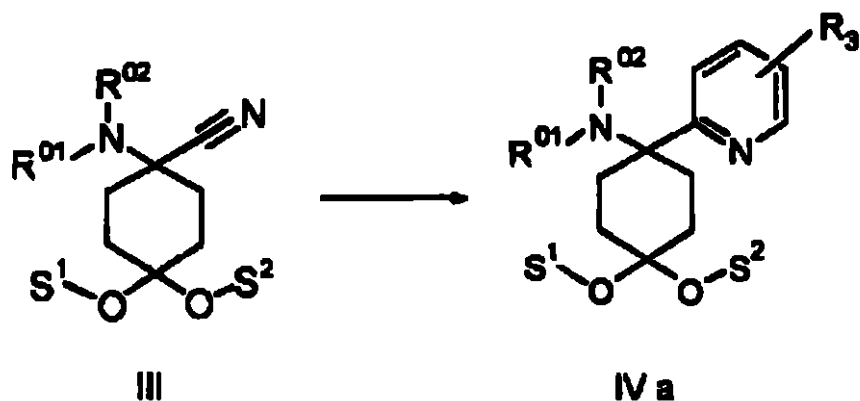
formar un derivado sustituido en N del carbonitrilo de 1-amino-4-oxociclohexano de acuerdo con la fórmula III;



5 a continuación se lleva a cabo opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, y/o en el caso

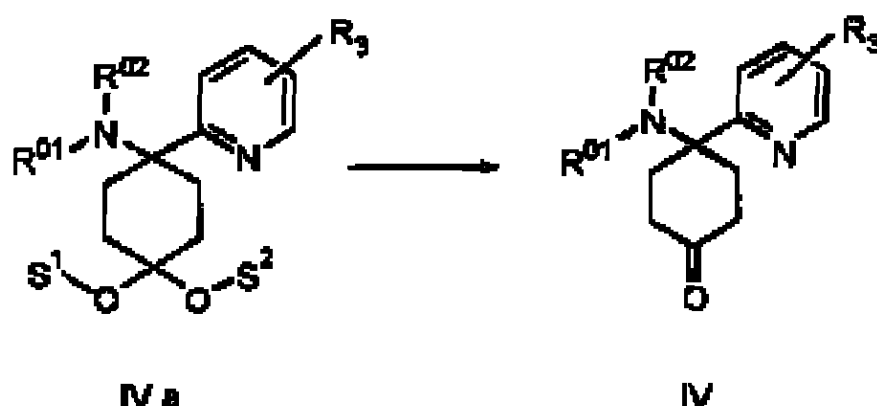
10 de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

15 b. el aminonitrilo que tiene la fórmula III se hace reaccionar con reactivos organometálicos, de preferencia reactivos de Grignard o de organolitio, que tengan la fórmula metal-2-piridina- R^3 , de tal manera que se forme un compuesto que tenga la fórmula IVa;



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y según el caso más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina al menos una vez un grupo protector y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

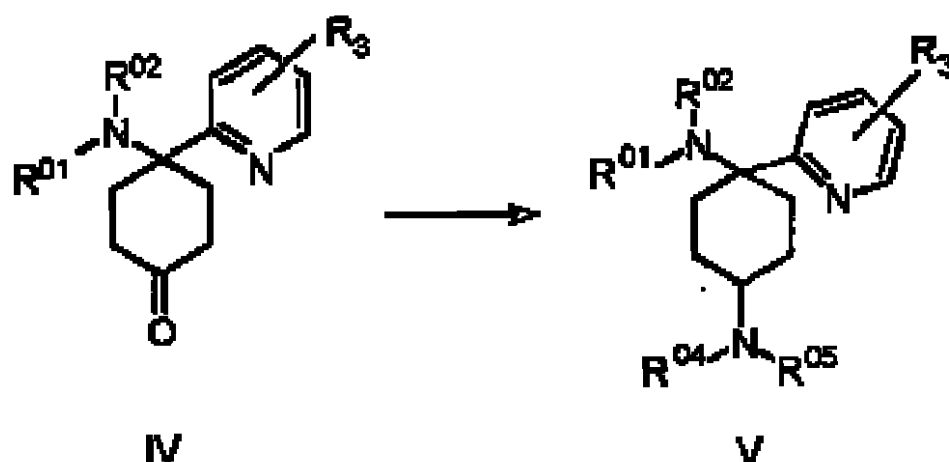
- c. se eliminan los grupos protectores S^1 y S^2 del compuesto que tiene la fórmula IVa, de tal manera que se forme un derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona con la fórmula IV;



a continuación se hace en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y en forma opcional más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina al menos una vez un grupo protector y se hace una acilación, alquilación o sulfonación en forma opcional, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

46

- d. el derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IVa se amina reductivamente con un compuesto que tenga la fórmula $\text{HNR}^{04}\text{R}^{05}$, de tal manera que se produzca un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tenga la fórmula V;



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia y, según el caso más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $\text{R}^{06} = \text{H}$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $\text{R}^{06} = \text{H}$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se efectúa, según el caso, una acilación, alquilación o sulfonación, hasta obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado mencionado para los compuestos de acuerdo con la invención que tengan la fórmula I,

y

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no

sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

5 o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{03}CH_2CH_2O(CH_2)_{3-8}$.

10 en el que R^{03} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

15 R^{04} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

20 R^{05} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; cicloalquilo C_{3-8} o anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $CHR^{11}R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, - $C(Y)R^{12}$, - $C(Y)-CH_2R^{12}$, - $C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o - $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

25 siendo $Y = H_2$

en el que R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

30 y en el que R^{12} se selecciona entre

H; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

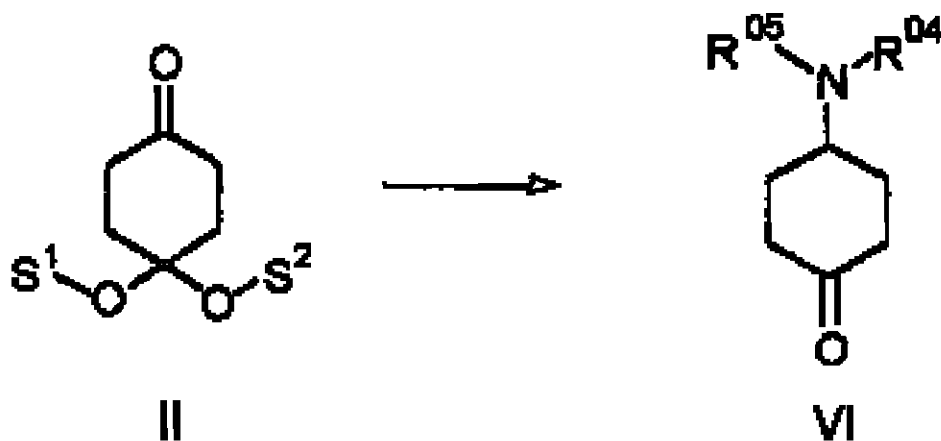
5 o bien R^{04} y R^{05} forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

10 y S^1 y S^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre grupos protectores, o bien juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

Aquí, el término alquilación también comprende una aminación reductora, ya que conduce al mismo resultado.

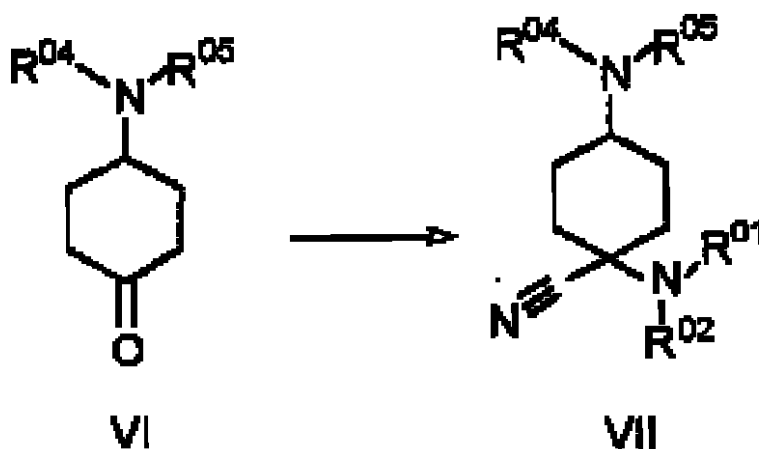
15 También, la invención proporciona de preferencia un proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, denominado en adelante proceso alternativo B, formado por los siguientes pasos:

20 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se amina reductora con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de tal manera que se obtiene un derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI;



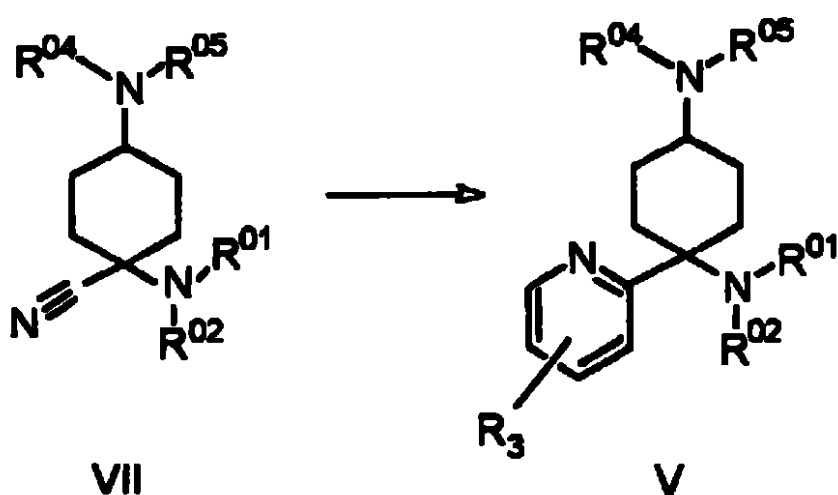
a continuación, según el caso, se hace una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier orden, y opcionalmente más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

b. el derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI se hace reaccionar, en presencia de un compuesto que tenga la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para obtener un derivado de nitrilo de ciclohexanona con la fórmula VII.



a continuación se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional en cualquier secuencia, y según el caso más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace una acilación, alquilación o sulfonación en forma opcional, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional.

- c. el derivado del nitrilo de ciclohexanona que tiene la fórmula VII se hace reaccionar con reactivos organometálicos, de preferencia reactivos de Grignard o de organolitio, que tengan la fórmula metal-2-piridina- R^3 y los grupos protectores S^1 y S^2 se eliminan finalmente, de tal modo que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tiene la fórmula V,



a continuación se efectúa en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia y en forma opcional más de una vez y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación hasta que se obtiene un compuesto que tenga la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado mencionado para los compuestos de acuerdo con la invención según la fórmula I

y

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-5}$.

en el que R^{03} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

R^{04} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

R^{05} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; -
 $CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,
 $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$..

siendo $Y = H_2$

en el que R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

55
52

y en donde R^{12} se selecciona entre

H; cicloalquilo C_{3-8} , anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^{04} y R^{05} forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

y S^1 y S^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre grupos protectores, o juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

Además es preferible, para ambos procesos B, que los grupos protectores de H en R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} y/o R^{06} se seleccionen entre alquilo, bencilo o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

Para el proceso principal B se prefiere que la aminación reductora en el paso d se haga en presencia de formiato de amonio, acetato de amonio o $NaCNBH_3$.

Para el proceso principal B también es una modalidad especialmente favorable que, en lugar de la aminación reductora con $HNR^{04}R^{05}$ en el paso d, el compuesto IV reaccione con hidroxilamina, y se reduzca después de la formación de la oxima.

Es igualmente favorable para el proceso alternativo B que en el paso b, el radical R^{01} de la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ sea H, que la reacción con cianuro se haga con $TMSCN$, y que a continuación se introduzca opcionalmente un grupo protector en R^{01} .

Esta invención se explicará más a continuación, por medio de ejemplos, sin restringirla a ellos.

53

Ejemplos

Los ejemplos que continúan pretenden explicar la invención con más detalle, pero no restringen los conceptos generales de la invención.

5

Los rendimientos de los compuestos producidos no están optimizados.

Todas las temperaturas no están corregidas.

- 10 La referencia "éter" representa éter dietílico, "EE" representa acetato de etilo y "DCM" representa diclorometano. La referencia "equivalentes" representa la cantidad de sustancia en equivalentes; "mp" representa punto de fusión o intervalo de fusión, "RT" indica temperatura ambiente, "vol.%" representa porcentaje en volumen, "m%" representa porcentaje en masa y "M" es la concentración en moles/L.
- 15

Como fase estacionaria en la cromatografía de columna se usó Sílica gel 60 (0.040 - 0.063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

- 20 Las pruebas de cromatografía con capa delgada se hicieron con cromatoplaques HPTLC, de gel de sílica 60 F 254, de E. Merck, Darmstadt.

Las relaciones de mezcla de solventes móviles para las pruebas cromatográficas siempre se expresan en volumen/volumen.

25

Ejemplo 1: clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar .

Ejemplo 1: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-(2H-Indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar

30

se agregaron 200 mL de metanol, 1680 mL de solución acuosa de dimetilamina (40 m%), 303 g de clorhidrato de dimetilamina y 200 g de cianuro de potasio a 200 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona y se agitó durante unas 65 horas. La suspensión blanca obtenida se extrajo 4 veces, cada una con 800 mL de éter; los extractos combinados se evaporaron, el residuo se tomó en unos 500 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a bajo volumen. Se obtuvieron 265 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en forma de sólido blanco.

Una solución de 4.5 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, 50 mg de ciclopentadienil cicloocta-1,5-dieno cobalto(I) [cpCo(cod)] y 100 mL de tolueno se pasaron al recipiente de reacción en reflujo de gas protector y acetileno. Después de la saturación con acetileno, la solución de reacción fue irradiada durante 6 horas a 25 °C de temperatura, con agitación vigorosa. La reacción se interrumpió desconectando las lámparas y el suministro de aire, y se evaporó la solución de reacción. El producto crudo obtenido (5.47 g) se tomó en una mezcla de agua (8.7 mL) y ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para recuperar el producto se lavó con éter dietílico (3 × 100 mL), se separaron las fases, la fase acuosa se alcalizó con una solución de hidróxido al 32% en masa, se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 3.72 g de 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexanona.

Se agregó ácido acético (0.448 mL) a una solución de 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexanona (873 mg) y triptamina (640 mg) en tetrahidrofurano seco (40 mL) y 1,2-dicloroetano anhidro (10 mL) y se agitó durante 15 min. Después de agregar triacetoxi borohidruro de sodio (1.2 g), se agitó la mezcla de reacción durante tres días bajo argón a temperatura ambiente. Para recuperar el producto, se eliminó el solvente al vacío, se tomó el residuo en solución de hidróxido de sodio 1N (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 × 30 mL); las fases orgánicas se combinaron, secaron y evaporaron. El producto bruto obtenido se separó con cromatografía en columna, sobre gel de sílice con metanol y metanol/amoniaco

(100:1). El diastereómero no polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina se obtuvo en forma de sólido blanco (617 mg; mp 150-152 °C).

- 5 Se disolvió la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina (250 mg) en piridina seca (5 mL), se agregó anhídrido acético (0.64 mL) y la mezcla se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Se agregó algo de hielo a la mezcla de reacción, y a continuación se evaporó. El residuo se tomó en 20 mL de solución de hidróxido de sodio 1M y acetato de etilo (20 mL) y se agitó.
- 10 Quedó un sólido blanco, que se pudo eliminar por sifoneo (86 mg). La fase acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron después de secarlos. El residuo obtenido de este modo fue idéntico al sólido obtenido antes. Ambas sustancias se combinaron. Se obtuvieron 219 mg de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil] acetamida (mp 209-210 °C), de los cuales se disolvieron 195 mg en 2-butanona (25 mL), calentando suavemente a 40 °C y se convirtieron en el
- 15 diclorhidrato correspondiente con clorotrimetil silano (0.303 mL) (sólido blanco; 219 mg; mp 244-247 °C).

- 20 Ejemplo 2: triclorigrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- La N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (342 mg) se disolvió en 2-butanona (20 mL)
- 25 y se convirtió en el triclorigrato correspondiente con clorotrimetil silano (0.59 mL) (sólido color beige; 408 mg).

Ejemplo 3: triclorigrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar

- 30 Como se describió en el ejemplo 1, se obtuvieron también 171 mg del diastereoisómero polar, de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo

ciclohexano-1,4-diamina, se disolvieron en 2-butanona (20 mL) y se convirtieron al triclóhidrato correspondiente con clorotrimetil silano (0.297 mL) (171 mg, sólido beige, mp 225-230 °C).

5 Ejemplo 4: triclóhidrato de N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar

El clorhidrato del éster metílico de L-triptófano (1.01 g) se agitó vigorosamente con 1,2-dicloroetano (20 mL) y solución saturada (20 mL) de NaHCO₃, durante 15 min; la fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (2 × 20 mL). Después de secar con Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a 40 mL y se agregó 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexanona (873 mg) bajo argón. Se agregaron ácido acético glacial (0.448 mL) y Na₂SO₄ (2 g) a la solución clara. Después de un tiempo de 15 min se agregó NaBH(OAc)₃ (1.2 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Para recuperar el producto, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) a la mezcla, y se agitó durante 15 min. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron después de secarlas; se obtuvo un aceite café claro. Se hizo la separación cromatográfica de la mezcla de sustancias en gel de sílice, con acetato de etilo/metanol (4:1) y metanol. El producto no polar (820 mg de compuesto oleoso ligero) se disolvió en 2-butanona (50 mL) y se convirtió en el triclóhidrato, con clorotrimetil silano (1.22 mL) (719 mg de sólido blanco higroscópico; $[\alpha]_D^{20} = 19.85$ (MeOH, c = 1.33)).

25 Ejemplo 5: triclóhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero polar

Como se describió para el ejemplo 4, se obtuvieron también 284 mg del diastereoisómero polar de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, se disolvieron en 2-butanona (15 mL) y se convirtieron en el triclóhidrato correspondiente con clorotrimetil silano (0.43 mL) (171 mg de sólido blanco; mp 170-175 °C; $[\alpha]_D^{20} = 17.81$ (MeOH, c = 1.45)).

60
57

Ejemplo 8: diclorhidrato del ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereómero no polar

Se agregó KOH 1.7 N (8.8 mL) a una solución del diastereómero no polar del triclohidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, obtenido de acuerdo con el ejemplo 4 (378 mg) en etanol (20 mL). Después de 70 horas se evaporó, el aceite amarillo residual se disolvió en agua (10 mL), la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL) y se agregó HCl 5.5N (9.0 mL). Se evaporó la fase acuosa y el residuo se digirió con etanol (2 x 20 mL). El KCl restante se separó y el filtrado se evaporó y se lavó con éter. El diclorhidrato del ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereómero no polar, se obtuvo en este proceso (307 mg $[\alpha]_D^{20} = 20.69$ (MeOH, c = 1.213)).

Ejemplo 8:

Medición del enlazamiento con ORL1

Los derivados de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I se examinaron en una determinación de enlazamiento con receptores ^3H -nociceptina/orfanina FQ con membranas de células recombinantes CHO-ORL1. Este sistema de prueba se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, Págs. 816-824). En estas pruebas, la concentración de ^3H -nociceptina/orfanina FQ fue 0.5 nM. Las determinaciones de enlazamiento se hicieron con 20 μg de proteína de membrana por lote de 200 μL en tampón 50 mM, pH 7.4, MgCl_2 10 mM y EDTA 1 mM. Se determinó el enlazamiento con el receptor ORL1 con perlas WGA-SPA de 1 mg (Amersham-Pharmacia, Freiburg) por incubación del lote durante una hora a temperatura ambiente, seguida de medición en un contador de centelleo Trilux (Sallac, Finlandia). La afinidad se expresa como valor K_i , en μM .

Ejemplo	ORL1
---------	------

	Kg/M
1	0.18
2	0.013
3	0.34
4	0.093
5	0.47
6	0.28

Ejemplo 9:

Medición de analgesia en la prueba de movimiento de cola en ratones

- 5 Los ratones se colocaron individualmente en una jaula de prueba, y se expuso la base de la cola al haz enfocado de calor de una lámpara eléctrica (Labtec, Dr. Hess, tail flick type 50/08/1.bo). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal manera que el tiempo desde el encendido de la lámpara hasta el retiro súbito de la cola (latencia de dolor) para ratones no tratados fue de 3 a 5 segundos. Antes de
- 10 administrar las soluciones con el compuesto de acuerdo con la invención, o las soluciones de comparación, los ratones se probaron previamente dos veces, en menos de 5 minutos, y se calculó el promedio de ~~estas~~ medidas como promedio previo a la prueba.
- 15 Las soluciones del compuesto de acuerdo con la invención, que tienen la fórmula general I, y las soluciones de comparación se administraron a continuación por vía intravenosa. Se midió el dolor a los 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. Se calculó la acción analgésica como aumento de latencia del dolor (% del efecto nociceptivo máximo) de acuerdo con la fórmula
- 20 siguiente:

$$\%MPE = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

- En esta fórmula, el tiempo T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración,
- 25 el tiempo T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la

combinación de ingrediente activo, y el tiempo T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 segundos).

Los compuestos de acuerdo con la invención que fueron examinados mostraron un efecto analgésico. En la tabla siguiente se resumen los resultados de algunas pruebas.

Tabla:

Ejemplo No.	%MPE en comparación con el grupo de control
1	71 (10)
4	91 (10)

Entre paréntesis se indican las dosis, en mg/kg, de la administración intravenosa.

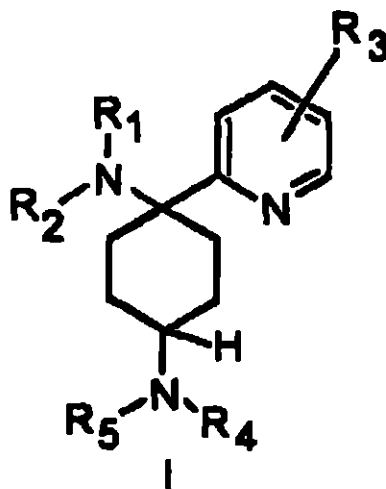
Ejemplo 10:

Solución parenteral de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención

Se disolvieron 30 g de los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención, en este caso de acuerdo con el ejemplo 1, en 1 L de agua inyectable, a temperatura ambiente, y a continuación se ajustó a condiciones isotónicas por adición de glucosa anhidra inyectable.

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tengan la fórmula general I,



5

en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces; o arilo, cicloalquilo C_{1-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

estando R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

20

R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-6} ; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , OR^{26} , $NR^{27}R^{28}$;

en donde R^{26} se selecciona entre alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH; arilo, cicloalquilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH;

siendo R^{27} y R^{28} independientes entre sí, y seleccionados entre H, alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH;

o bien los grupos R^{27} y R^{28} representan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{29}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$, en donde

R^{20} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces con con F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH y/u OH, enlazado a través de un alquilo C_{1-3} saturado o no saturado;

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S ,

donde R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

y R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

donde R^{10} se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

y R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

donde R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y R^{12} se selecciona entre

87
64

H; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

o bien R^4 y R^5 forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación de mezcla;

en la forma descrita o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente aceptables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables; o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

2. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

en los que R^6 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

88
65

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5 o bien los grupos R^1 y R^2 forman un anillo y representan $(CH_2)_{4-5}$

en particular

10 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

3. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque

15 R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o
20 no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{2a} ,

estando R^{2a} seleccionado entre alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25 de preferencia

30 R^3 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{2a} .

estando R^{2b} seleccionado entre alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en particular

R^3 es H.

4. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

R^1 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$, siendo $X = O$ o S ,

de preferencia

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, siendo $X = O$,

en particular

R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$, de preferencia seleccionando a R^7 entre

H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

H o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

en particular CH_3 .

5. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque

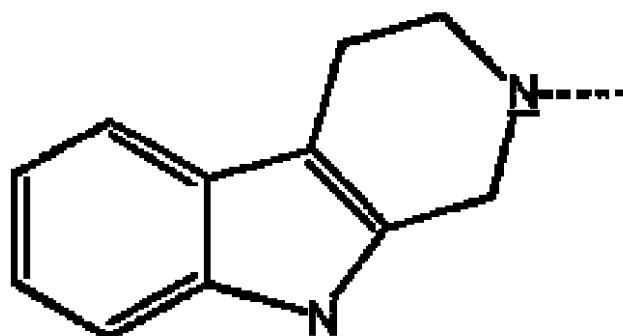
R^4 y R^5 forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, del cual, además del N obligatorio, hay en el anillo de 0 a 1 heteroátomos más, seleccionados entre N, S u O;

en el que el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos puede estar condensado, opcionalmente, con otros anillos,

de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, en los que pueden estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos,

en particular el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos está condensado con uno o dos anillos más,

el compuesto heterocíclico formado por R^4 y R^5 juntos se condensa, de preferencia, con otros anillos más en tal forma que R^4 y R^5 juntos representen



6. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

R^4 se selecciona entre H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

5 H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

en particular

10 H o alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

7. Derivados sustituidos de la 2 piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

15 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

20 R^5 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidil , fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

25 en particular

30

R^5 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo,

benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

8. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo $\text{Y} = \text{O}$, S o H_2 .

de preferencia

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo $\text{Y} = \text{O}$ o S ,

en particular

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$.

9. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizados porque

R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

de preferencia

H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₂ saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

10

en particular

H, CH₃, C₂H₅ y C(O)O-CH₃.

15

10. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizados porque

R¹² se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

20

de preferencia

R¹² se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracénilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, escenafilo, carbazolilo, fenilo, tofenilo, furilo, piridilo, pirrolo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalasilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

30

en particular

R^{12} se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

10 11. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque se seleccionan entre el siguiente grupo:

15 • diclorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar

• triclórhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar

20 • triclórhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar

• triclórhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero no polar

25 • triclórhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero polar

30 • diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereoisómero no polar

28
72

opcionalmente también en forma de sus racematos, los estereoisómeros mencionados u otros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

5

también opcionalmente en forma de ácidos o de bases o en forma de otras sales, en especial sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos.

10

12. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, según el caso en forma de su racemato, estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, y, opcionalmente, conteniendo aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente otros ingredientes activos.

15

20

13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que además de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, el medicamento también contiene un opiáceo, de preferencia un opiáceo fuerte, en particular morfina, o un anestésico, de preferencia hexobarbital o halotano.

25

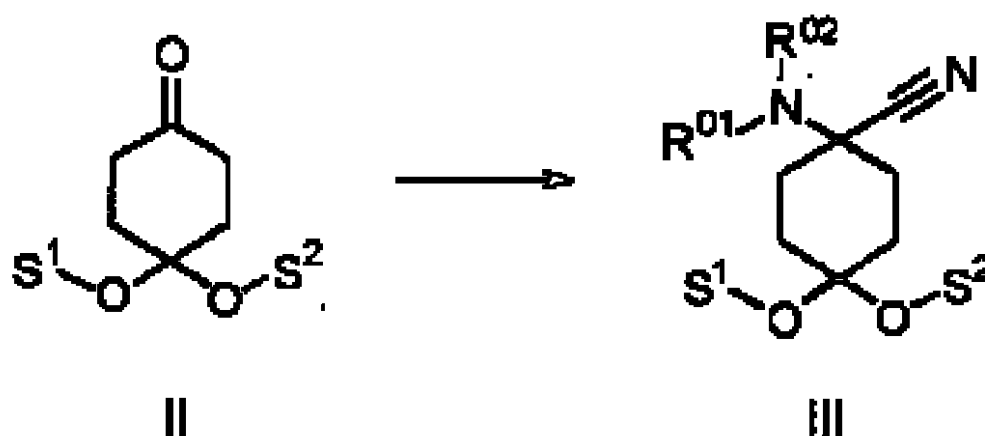
14. Uso de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente en forma de su racemato, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de estereoisómeros, en particular enantiómeros

30

- o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial hidratos; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.
- 5
15. Uso de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente en forma de su racemato, de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones generales cognitivas, dificultades del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de ausencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o droga y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migrañas, dificultades de audición, motilidad intestinal deficiente, perturbaciones alimenticias, anorexia, obesidad, perturbaciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o anestésico, o para coadministración en tratamientos con un analgésico opiáceo o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o ansiólisis.
- 10
- 15
- 20
- 25
16. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, siendo $R^3 = H$, que comprende los siguientes pasos:
- 30

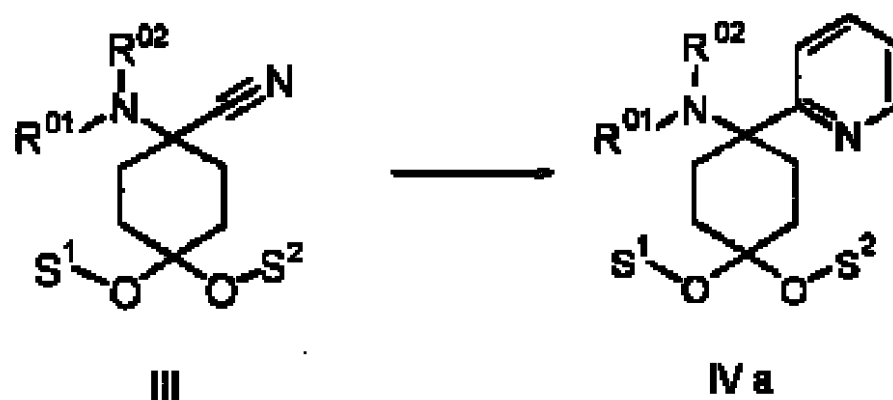
32
7/

a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II reacciona, en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con un cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para formar un derivado sustituido en N del 1-amino-4-oxociclohexano carbonitrilo de acuerdo con la fórmula III;



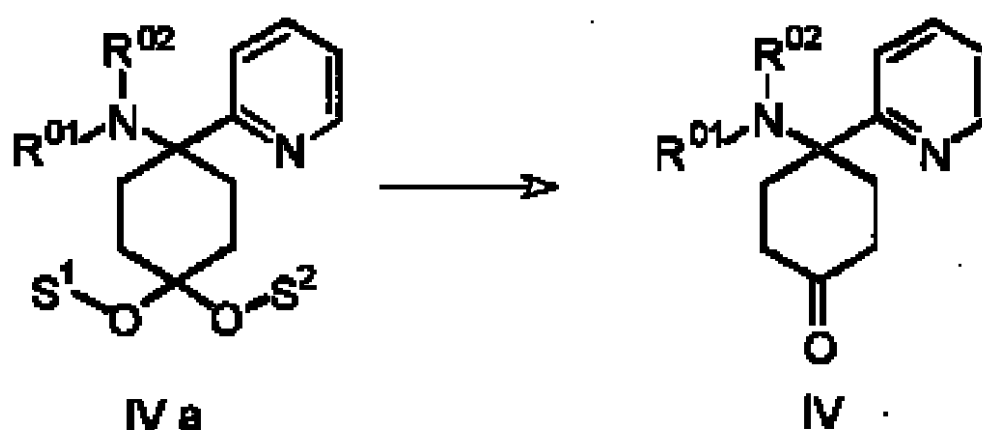
a continuación se hace opcionalmente acilación, alquilación o sulfonación en cualquier orden y, opcionalmente más de una vez y/o en caso de los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

b. El aminonitrilo de acuerdo con la fórmula III se pone en contacto con ciclopentadieno cicloocta-1,5-dieno cobalto(I) [cpCo(cod)] y se irradia bajo acetileno, de tal modo que se produce un compuesto con la fórmula IVa;



a continuación se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y opcionalmente más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

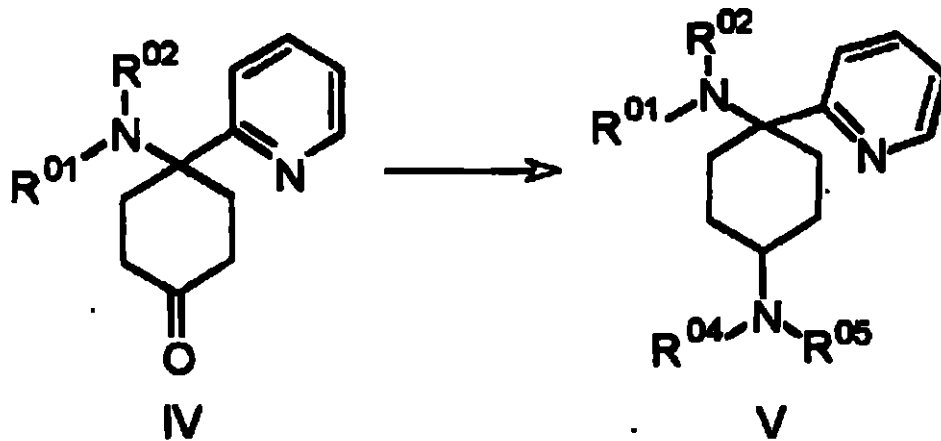
a. los grupos protectores S^1 y S^2 se eliminan del compuesto con la fórmula IVa, de tal modo que se produce un derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IV;



a continuación se hace una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y opcionalmente más de una vez, y/o en el caso de

compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

d. el derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona obtenido de acuerdo con la fórmula IVa se amina reductoramente con un compuesto que tenga la fórmula $NHR^{04}R^{05}$ de tal modo que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V;



a continuación se hace una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia y opcionalmente más de una vez y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{03} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación hasta que se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 llenan el significado que se describe en la reivindicación 1,

y

5

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

10

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{08}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

15

en donde R^{08} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

20

R^{04} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25

R^{05} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector, ; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $CHR^{11}R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, - $C(Y)R^{12}$, - $C(Y)-CH_2R^{12}$, - $C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o - $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

30

siendo $Y = H_2$.

en el que R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

y en donde R^{12} se selecciona entre

H; cicloalquilo C_{3-8} , anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10

o bien R^{04} y R^{05} juntos forman un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

15

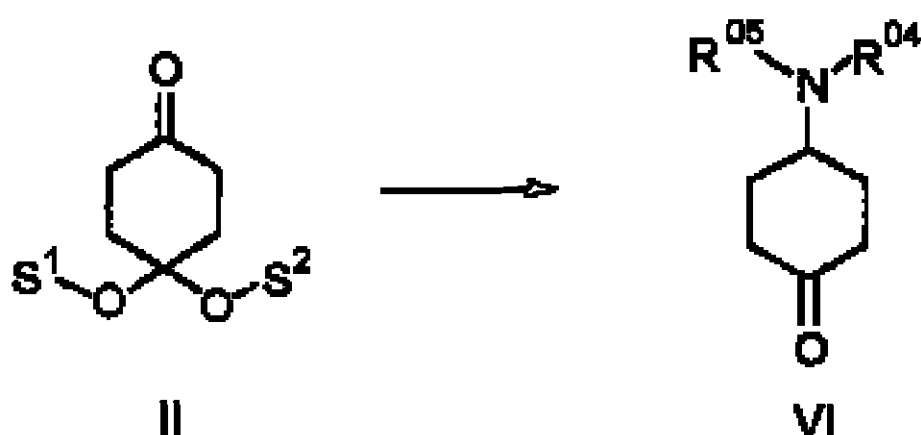
y S^1 y S^2 son grupos protectores seleccionados independientemente entre sí, o juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

17. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que $R^3 = H$, que comprende los siguientes pasos:

20

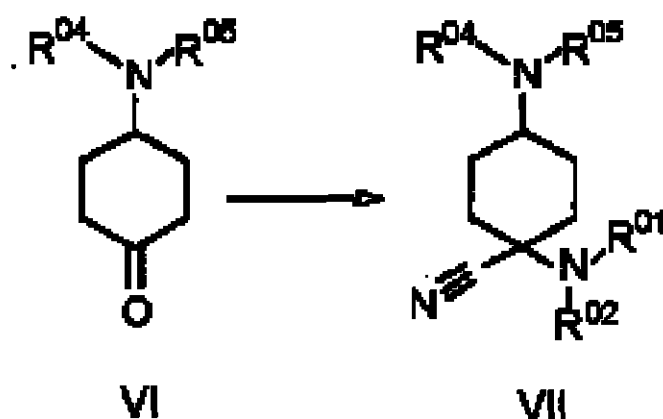
a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 , de acuerdo con la fórmula II, se amina reductoramente con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de tal manera que se produce un derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI;

25



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia y en forma opcional más de una vez y/o en el caso de los compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación

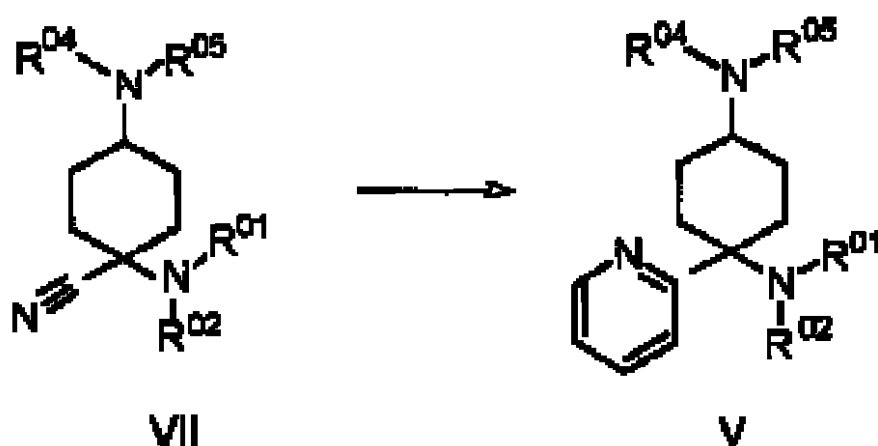
b. el derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI reacciona, en presencia de un compuesto que tenga la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para formar un derivado de nitrilo de ciclohexanona que tenga la fórmula VII,



a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y opcionalmente más de una vez y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$

protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación,

c. el derivado de nitrilo de ciclohexanona que tiene la fórmula VII se pone en contacto con ciclopentadienil cicloocta-1,5-dieno cobalto (I) [cpCo(cod)] y se irradia bajo acetileno, de tal forma que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V,



a continuación se efectúa opcionalmente acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia y opcionalmente más de una vez, y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación en forma opcional y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y se efectúa en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación hasta obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen la representación descrita en la reivindicación 1

y

R^{01} y R^{01} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alqueno C_{1-2} ;

o los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{03}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

estando R^{03} seleccionado entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de cicloalquilo C_{3-8} ;

R^{04} se selecciona entre H, H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

R^{05} se selecciona entre H provisto de un grupo protector; cicloalquilo C_{3-8} , anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $CHR^{11}R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, - $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, - $C(Y)R^{12}$, - $C(Y)-CH_2R^{12}$, - $C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o - $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = H_2$,

en el que R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

y en el que R^{12} se selecciona entre

H, cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10

o bien R^{04} y R^{05} forman juntos un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

15

y S^1 y S^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre grupos protectores, o bien juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

20

18. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 o 17, caracterizado porque los grupos protectores de H en R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} y/o R^{06} se seleccionan entre alquilo, bencilo o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

25

19. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por que la aminación reductora en el paso d se efectúa en presencia de formiato de amonio, acetato de amonio o $NaCNBH_3$.

30

20. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque, en lugar de la aminación reductora con $HNR^{04}R^{05}$ en el paso d, se

hace reaccionar el compuesto IV con hidroxilamina y se reduce después de formarse la oxima.

- 5 21. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por que la irradiación en el paso b dura de 5 a 7 horas y/o se hace a temperatura ambiente y/o en una atmósfera de acetileno saturado y/o bajo un gas protector.
- 10 22. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque la irradiación en el paso c dura entre 5 y 7 horas y/o se hace a temperatura ambiente y/o en una atmósfera de acetileno saturado y/o bajo un gas protector.

Folio 86; Arte final

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	PROCESADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
Firma Responsable: <i>ANOREA PASSE</i>		
Fecha:		



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078

Aachen, Alemania

por el presente confiere poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias salutaris a cuyo efecto la faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otro pago determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, oír y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, marcas, dibujos, nombres de fábrica de comercio y servicios, marcas
y nombres comerciales, libranzas y registros salutaris.
No patentes, dibujos, traspasos, cambios, comerciales, marcas libranzas, salud
registros.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GmbH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatary efficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that may be presented, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to abandon proceedings, transact, settle, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 21st day of August 2002

in Aachen

Grüenthal GmbH

Secretary

Dr. Heilfeldt
(Managing Director) (Head of Patent Dept.)

ARTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los _____ días del mes de _____ ante mí,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que preceda, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 2da de Agosto de 2002
compareció(ron) personalmente

Dr. Puques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía

es Zieglestraße 6, D-52078

Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Puques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad _____ hoy de _____
de _____

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 2nd day of August, Germany, before me, a Notary
Public of Aachen, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

_____ day of _____
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify:

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

b) That the domicile of said corporation/company
is

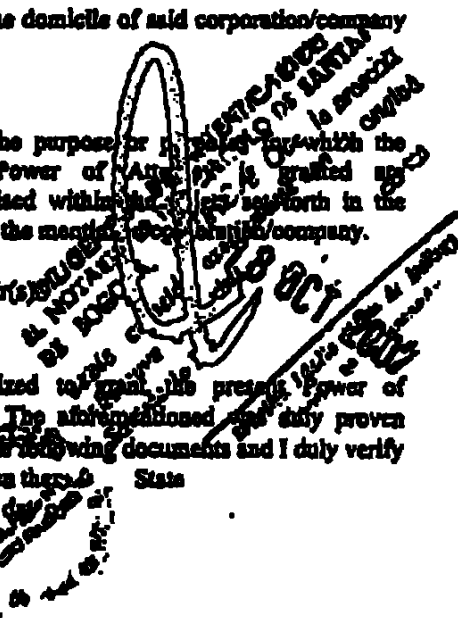
a) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the scope set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s) _____

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. _____ State

The _____

13. 80
29986
0.9



7

Handelsrolle Nummer 1329 für 2002

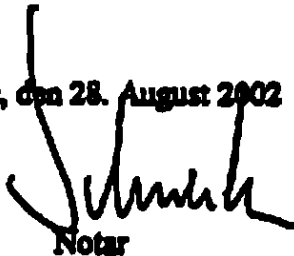
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

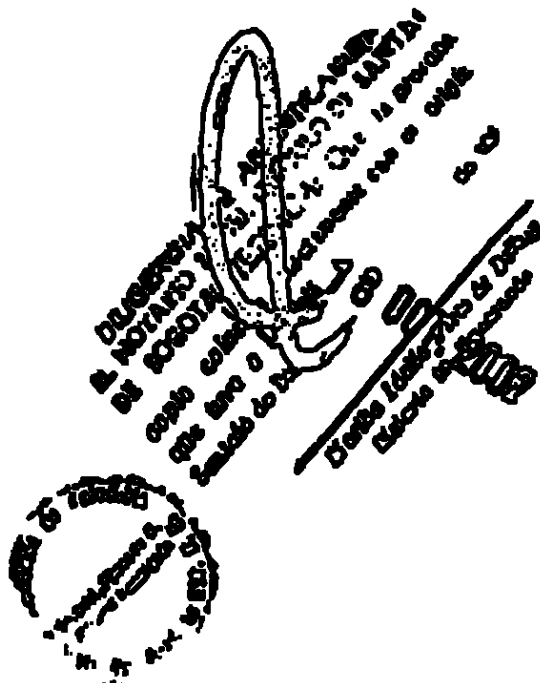
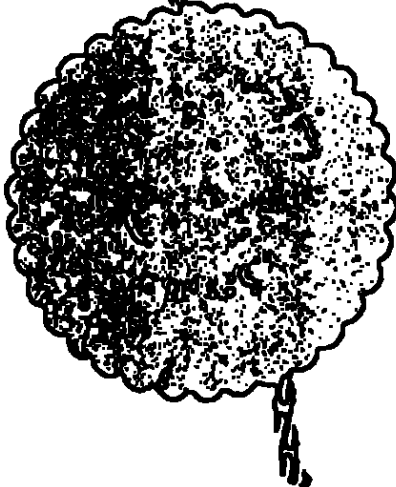
1. Herrn Dr. Eric-Paul Piques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kasselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal
GmbH in Aachen,

beglaubige ich Hermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar





85
89

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado
GRÜNENTHAL GMBH

Oficio N° **10899**

ASUNTO:	Radicación N°	03 98846
	Solicitud internacional	PCT/EP02/05078
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 38.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente anunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **12 DIC. 2003**.

