

Q.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PET
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-3430

54. **TITULO** COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-
CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGIA
DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** GRÜNEUTHAL GMBH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. **BOGOTA, D.C.,** ENERO 18 DE 2005.

Solo EXT

SS

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
SOLICITANTE Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
(71) E-mail:
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA.**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA.**

Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 508** C.C. ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
(74) E-mail: No. 17'192.062 T.P. 50.007 CSJ

④ Nombre: **Elmar FRIDERICH8; Wolfgang STRASSBURGER;**
Ulrich JAHNEL; Oswald ZIMMER; Helmut BUSCHMANN;
Jörg HOLENZ; Derek SAUNDERS; Hagen-Helmut HENNIES;
Werner ENGLBERGER
INVENTOR(ES):
(72) Dirección: **(VER ANEXO)**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
Domicilio: **(VER ANEXO)**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/007720** Fecha **16 DE JULIO DE 2003**
Publicación Internacional No. **WO 2004/000067** Fecha **29 DE ENERO DE 2004**

TÍTULO (54) "COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA"

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/135**

Prioridad	(88) País de origen	(32) Fecha	(31) Número	de
SI ☒ NO ☐	DE	19 DE JULIO DE 2002	102 33 048.4	

Comprobante de pago No. **05 - 751** Fecha: **5 DE ENERO DE 2005**

ANEXOS - PETITORIO (72)

FRIDERICHs Elmar, domiciliado en Zehntweg 24, 52223, Stolberg, Alemania.

STRASSBURGER Wolfgang, domiciliado en An den Quellen 32, 52146 Würselen, Alemania.

JAHNEL Ulrich, domiciliado en Brückenstrasse 36, 52379 Langerwehe, Alemania.

ZIMMER Oswald, domiciliado en Talblick 39, 52146 Würselen, Alemania. Nacionalidad Alemana.

BUSCHMANN Helmut, domiciliado en Carrer Est 24, 08950 Espluges de Llobregat, España. Nacionalidad Alemana.

HOLENZ Jörg, domiciliado en calle Olerdola 31, Escalera A-2, 2ª, 008800 Vilanova i la Geltrú, España. Nacionalidad Alemana.

SAUNDERS Derek, domiciliado en Försterstr 19, 52072, Aachen, Alemania. Nacionalidad Británica.

HENNIES Hagen-Heinrich, domiciliado en Eicherscheid 56, 52152 Simmerath, Alemania. Nacionalidad Alemana.

ENGLBERGER Werner, domiciliado en Sonnenweg 1, 52223 Stolberg, Alemania. Nacionalidad Alemana.

39
3

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GMBH**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: **102 33 048.4 72** INVENTORES: **Elmar FRIDERICH; Wolfgang STRASSBURGER; Ulrich JÄNNEL; Oswald ZIMMER; Helmut BUSCHMANN; Jörg NOLENZ; Derek SAUNDERS; Hagen-Helrich BENNIG; Werner ENGLBERGER**

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: **19 DE JULIO DE 2.002**

(33) PAÍS: (74)APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PGI/EP2003/007730** Fecha **16 DE JULIO DE 2.003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/009067** Fecha **29 DE ENERO DE 2.004**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: **COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA-**

RESUMEN:

Empleo de

- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina
- éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilico]
- 3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol-N-óxido,
- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-óxido o
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-óxido;

dado el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los 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 las sales fisiológicamente admisibles o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Reposu en el Exp. 02-044.194*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ☒ 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.
- ☐ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- ☐ 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: *Rubio*

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

37
5

PATENTE DE INVENCION:
COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-
DIMETILAMINO-METIL-
CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA
DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA,
DOLOR E INCONTINENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 751
FECHA : ENERO 5 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85083430 80000000 Folios: 41
Fecha (MM): 2005-01-18 15:11:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Deendencia: 2008 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34724254	04/01/2005	3,268,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA
TERAPIA DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA.**

La invención se relaciona con metabolitos de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-
5 dimetilamina como bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente admisibles,
medicamentos que las contienen, así como el empleo de la [2-(3-metoxifenil)-
ciclohexil-metil]-dimetilamina y sus metabolitos para preparar un medicamento para
el tratamiento de depresiones y procedimientos para el tratamiento de depresiones.

- 10 La depresión es una perturbación de la afectividad, en la que se presenta ante todo
un síndrome depresivo, en el que lo depresivo está relacionado con el mal humor o
con la tristeza. Los antidepresivos que se usan en la terapia también son eficaces
coadyuvantes en la terapia del dolor (R. van Schayk et al. 1998, MMP, 10, 304-313;
Jung et al. 1887, J.Gen.Intern.Med.12, 384-389; Onghena y Van Houdenhove 1992,
15 Pain, 49, 205-219; Feuerstein 1997, Diagnostik un Therapie, 3, 213-225; Rowbotham
1997, The Pain Medicine Journal Club Journal, 3, 119-122), en especial en
condiciones de dolor crónico, porque el dolor duradero puede conducir a un mal
humor depresivo del paciente. Este es especialmente el caso en los pacientes de
dolor por cáncer (Berard 1996, Int.Med.J., 3, 257-259). Ya que hasta ahora no existe
20 un medicamento para el dolor que tenga componentes antidepresivos clínicamente
importantes, se deben usar los antidepresivos como medicamento sustituto en dosis
antianalgésicas. Ya que los pacientes del dolor crónico necesitan con frecuencia
diversas cantidades de varios medicamentos, la dosis adecuada del antidepresivo
causa mayor carga en el organismo. Con esta base, y para mejorar el apego al

tratamiento, había necesidad especial de contar con una sustancia analgésica que contuviera ya componentes con eficacia antidepresiva.

La base del efecto antidepresivo es la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina. Los opioides con supresión masiva de absorción, como el Tramadol, se conocen desde hace mucho, y se usan como analgésicos terapéuticos potentes, con un bajo potencial de alteración y adicción (Raffa et al. 1992, Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 260, 275-285; Raffa y Friedrichs 1996, Pain Review, 3, 249-271). Sin embargo, el componente supresor de absorción no es suficientemente enérgico para presentar un efecto antidepresivo clínicamente relevante.

Junto con el verdadero efecto antidepresivo, la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina también causan un efecto analgésico independiente, en el que las vías de supresión del dolor se activan en el plano de la espina dorsal. En combinación con los opiáceos, que asimismo suprimen la conducción del dolor en el plano de la espina dorsal, causa una potenciación recíproca de los mecanismos de supresión del dolor, y con ella una analgesia especialmente efectiva.

Sería especialmente valioso, entonces, en esta indicación, en especial en el tratamiento de depresiones y también en combinación con la terapia del dolor, que una sustancia opioide con un componente relativamente enérgico supresor de la absorción de la NA y/o de la 5HT, tuviera un efecto antidepresivo (por ejemplo, determinado en un modelo de comportamiento experimental animal adecuado).

Por consiguiente, la tarea de la presente invención es encontrar sustancias, en especial sustancias opioides, que sean adecuadas para el tratamiento de las depresiones, y en especial aquellas que combinen este efecto con un efecto analgésico.

5

En forma sorprendente se encontró que la 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil-dimetilamina, así como sus metabolitos y entre ellos en especial el 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, tienen un componente de relevante efecto terapéutico antidepressivo.

10

De acuerdo con lo anterior, el objeto de la invención es el empleo de

15

- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina
- Éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenílico] del ácido sulfúrico,
- Éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenílico] del ácido sulfúrico,

20

- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,

25

- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- 5 ▪ 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- 10 ▪ (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil-ciclohexil-metil)-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-óxido o
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-óxido;

15

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos;

20

para preparar un medicamento para el tratamiento de las depresiones.

Se prefiere en especial que los compuestos empleados se encuentren en forma de los estereoisómeros R, R, y de preferencia 1R,2R.

Bajo el término sal se debe entender aquella forma de las sustancias activas de acuerdo con esta invención en los que esas sustancias tienen una forma iónica, o están cargadas, y se encuentran acopladas con un ion contrario (un catión o un anión), o se encuentran en solución. Para ello, también se deben entender los complejos de las sustancias activas con otras moléculas e iones, en especial complejos que estén acomplejados a través de intercambio iónico. En especial, se entiende por sales fisiológicamente admisibles (y eso también es una forma de presentación de esta invención), en especial las sales fisiológicamente admisibles con cationes o bases, y sales fisiológicamente admisibles con aniones o ácidos, o también con un ácido fisiológicamente admisible o una sal preparada con un catión fisiológicamente admisible.

15

La sal preferida de los compuestos empleados es el clorhidrato.

Por fisiológicamente admisible se debe entender que la sustancia, en especial la sal como tal, puede ser admitida por el hombre o los mamíferos, y que también no tiene efectos fisiológicos negativos (por ejemplo, que no sea tóxica).

20

Por el término sales fisiológicamente admisibles con aniones o ácidos se entiende, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención – principalmente, por ejemplo, protonadas en el nitrógeno - como catión, con al menos un anión que sea admisible en especial en su uso en el

25

hombre y/o los mamíferos. En especial, se entiende la sal preparada con un ácido fisiológicamente admisible, o sea sales de las sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos, que sean fisiológicamente admisibles, en especial en su empleo en hombres y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente admisibles de algunos ácidos están las sales del ácido: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metano sulfónico, fórmico, acético, oxálico, butírico, málico, acético, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1b6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), monometil sebácico, 5-oxo-prolina, hexano-1-sulfónico, nicotínico, 2, 3 o 4-aminobenzoico, 2,4,6-trimetilbenzoico, adípico, acetilglicina, salicílico, hipúrico y/o aspártico. Se prefiere en especial la sal clorhidrato.

Bajo el término de sal preparada con un ácido fisiológicamente admisible se entiende, en el sentido de esta invención, sales de las presentes sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente admisibles, en especial para su uso en hombres y/o mamíferos. Se prefiere en especial el clorhidrato. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente admisibles están los ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metano sulfónico, fórmico, acético, oxálico, butírico, acético, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 λ ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), monometil sebácico, 5-oxo-prolina, hexano-1-sulfónico, nicotínico, 2-, 3- o 4-aminobenzoico, 2,4,6-trimetilbenzoico, a-adípico, acetilglicina, acetilsalicílico, hipúrico y/o aspártico.

Bajo el término de sal fisiológicamente admisible con cationes o base se entiende, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo

con la invención – principalmente un ácido (desprotonado) como anión con al menos un catión, de preferencia inorgánico – que sea fisiológicamente admisible en especial para emplearlo en hombres y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, y también con NH_4^+ , en especial las sales de

5 mono- o di-sodio, mono- o di-potasio, magnesio o calcio.

Bajo el término de sal preparada con un catión fisiológicamente admisible se entiende, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los presentes compuestos como anión con al menos un catión inorgánico, que sea fisiológicamente

10 admisible, en especial para usarse en hombres y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, y también del NH_4^+ , en especial de mono- o di-sodio, mono- o di-potasio, magnesio o calcio.

De acuerdo con las investigaciones hechas, las sustancias empleadas, y en especial

15 el (1R,2R)- 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol, son potentes analgésicos y antidepresivos, y adicionalmente poseen un componente activo antidepresivo y clínicamente relevante. En especial el (1R,2R)- 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol puede administrarse en dolores agudos de regulares a fuertes, y en dolores crónicos, y permite el tratamiento de la sintomática de depresión acompañante a los

20 estados de dolor crónico. En ellos conduce a una distinta mejoría del tratamiento del dolor crónico, ya que los antidepresivos actuales deben administrarse como medicamentos adicionales a los de la terapia del dolor. El (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol y las demás sustancias usadas de acuerdo con la invención también se pueden usar como genuinos antidepresivos, independientemente de su

25 efecto analgésico.

Un objetivo más de la invención son los metabolitos, en especial de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina o del 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol seleccionados entre

5

- Éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- Éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,

10

- 3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,

15

- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxy]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxy]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,

20

- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-catecol,
- 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-metil-amina,

25

- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil amina,

- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil amina
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil amina ; N-oxida, o bien
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida;

5 según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial 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 especial de sales fisiológicamente admisibles, o

10 en forma de sus solvatos, en especial del hidrato.

Se prefieren en especial los metabolitos de acuerdo con esta invención, que se encuentren como estereoisómeros R,R, y en especial 1R, 2R.

15 Los metabolitos de acuerdo con la presente invención son fisiológicamente inocuos. En consecuencia, un objetivo más de la invención es un medicamento que contenga como sustancia activa al menos uno de los metabolitos de acuerdo con la invención, y también, según el caso, sustancias suplementarias y/o coadyuvantes. En especial un objetivo de la invención es un medicamento que contenga como sustancia activa

20 al menos un compuesto seleccionado entre

- Éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- Éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- 25 ▪ 3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,

24
15

- (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-
- 5 tetrahidropirano-2-carboxílico,
- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-
- tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-catecol,
- 10 ▪ 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- 15 ▪ (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil amina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil amina
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil amina ; N-oxida, o bien
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida;

20

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial 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 especial de sales fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial del hidrato;

así como de acuerdo con el caso, sustancias adicionales y/o coadyuvantes.

5

Se prefiere en especial que los compuestos contenidos sean estereoisómeros R, R, y de preferencia sean 1R,2R.

Las sustancias aditivas y/o coadyuvantes adecuadas, en el sentido de esta invención, todas las sustancias conocidas por el especialista, de acuerdo con el estado de la técnica, para obtener formulaciones galénicas. La evaluación de esas sustancias aditivas así como las cantidades por adicional dependen de si el medicamento se administrará por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes; para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y también las nebulizaciones. Una posibilidad más son los supositorios, para uso rectal. El empleo en un depósito, en forma disuelta, en un vehículo o en un emplasto, según el caso agregando medios dosificadores de la penetración cutánea, son ejemplos de formas de aplicación percutánea adecuadas. Como ejemplos de sustancias aditivas y coadyuvantes para las formas de aplicación oral están los activadores, lubricantes, aglomerantes, cargas, desmoldadores, de acuerdo con el caso solventes, saborizantes, azúcar, en especial vehículos, adelgazadores, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden usar, entre otros,

10

15

20

25

jabón o éster de ácido graso, y para la aplicación parenteral, vehículos, conservadores, emulsionantes, etc. Las cantidades de sustancia activa por administrar a los pacientes varían de acuerdo con el peso del paciente, de la forma de aplicación y de la gravedad de la enfermedad. Como formas de preparación de uso oral, rectal o percutáneo se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en estado puro. En la indicación de acuerdo con la invención, se prefieren en especial las correspondientes formulaciones retardantes, en especial en forma de un preparado de "una diaria," que sólo se deben tomar una vez al día.

- 10 También se prefieren los medicamentos que contengan cuando menos de 0.05 al 90.0%, en especial las dosis activas menores, para evitar efectos secundarios o analgésicos. En el caso normal se pueden aplicar dosis de 0.1 a 5000 mg/kg, en especial de 1 a 500 mg/kg, y de preferencia de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención. También se prefiere, y es la aplicación normal, de 0.01 a 5 mg/kg, de preferencia de 0.03 a 2 mg/kg, en especial de 0.05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Las sustancias aditivas pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinil pirrolidona, parafina, cera, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginato, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, sulfato de sodio y laurilo, aceites comestibles, aceite de ricino, aceite de

coco, aceite de nuez, aceite de semilla de soya, lecitina, lactato de sodio, éster de ácido graso de polioxietileno y polioxipropileno, éster de ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de potasio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, Crospovidón, agar y bentonita.

La preparación de los medicamentos de acuerdo con la invención, y las formulaciones farmacéuticas se hace con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos conocidos en la formulación farmacéutica de acuerdo con el estado de la técnica, como por ejemplo se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," A.R. Gennaro Ed., 17ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en especial en la parte 8, capítulos 76 a 93.

Así se puede preparar una formulación sólida, como una tableta, con la sustancia activa del medicamento, es decir, un compuesto que tenga la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, y con un vehículo farmacéutico, por ejemplo con las sustancias adecuadas para las tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y también adelgazantes farmacéuticos como agua, se granulan para preparar un compuesto sólido, que contenga un compuesto de acuerdo con la invención o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, en dispersión homogénea. Por dispersión homogénea se entiende aquí que la sustancia activa está repartida por igual en toda la preparación, para que si más se pueda

elaborar en formas con iguales dosis activas, como tabletas, píldoras o cápsulas. La preparación sólida terminará repartida en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con la invención, o las preparaciones de acuerdo con la invención, también pueden componerse en otras formas, para
5 preparar una forma de dosificación con liberación retardada. Los medios cubrientes adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y /o acetato de celulosa.

También cuando los medicamentos de acuerdo con la invención presentan efectos
10 secundarios muy pequeños, se pueden usar con buen efecto, siempre que sea totalmente necesario, por ejemplo para aliviar ciertas formas de dependencia, junto con los compuestos mencionados, antagonistas de morfina, en especial Naloxon, Naltrexon y/o Levallorphan.

15 Como los compuestos de acuerdo con esta invención tienen acción analgésica - como se mencionó arriba- un objetivo más de la invención es el empleo de un compuesto de acuerdo con la invención, o un metabolito de acuerdo con la invención, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, y el dolor del cáncer.

20 Como también los compuestos de acuerdo con la invención también muestran efecto contra la incontinencia urinaria, un objetivo más de la invención es el empleo de uno de los compuestos de acuerdo con la invención, o uno de los metabolitos de acuerdo con la invención, para preparar un medicamento para el tratamiento del deseo
25 grande de orinar, o incontinencia urinaria.

Además, la invención también se relaciona con un procedimiento para tratar la depresión, en el que se pueden emplear los compuestos de acuerdo con la invención.

5

También, la invención se relaciona con un procedimiento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, o el dolor por cáncer, en el que se usen los compuestos o los metabolitos de acuerdo con la invención.

10

Asimismo, la invención se relaciona con un procedimiento para el tratamiento del impulso grande de orinar o incontinencia urinaria, en el que se usen los compuestos o los metabolitos de acuerdo con la invención.

15 La 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil)-dimetilamina y la (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil)-dimetilamina] y su preparación se describen en la patente DE 195 25 137 A1 ejemplo 8, o en US 5,733,936 ejemplo 8, en las cuales se describe la estereoquímica absoluta del compuesto (-6) de acuerdo con el ejemplo 8, en forma correcta como (1R,2R) y no (1R,2S). También, el (2-dimetilaminometil-ciclohexil)-
20 fenol y su preparación se conocen por la patente DE 195 25 137 A1 ejemplo 10, o la US 5,733,936 ejemplo 10, donde se muestra la estereoquímica absoluta del compuesto (-7) de acuerdo con el ejemplo 10, en la forma correcta (1R,2R), y no es (1R,2S).

21
21

Los compuestos y su preparación todavía no se conocían en la patente DE 195 25 137 A1 o la US 5,733,936, se prepararon de acuerdo con los ejemplos.

Los ejemplos siguientes deben aclarar la invención, sin limitar los objetivos de la
5 misma.

Ejemplos

En general, la purificación y la separación de enantiómeros, se hacen en todos los
10 procedimientos descritos como ejemplo, en diversos pasos, mediante cromatografía en columna y principalmente por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

Ejemplo 1: Preparación del clorhidrato de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-metilamina

15

La [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-metilamina, o la (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-metilamina, en especial su sal clorhidrato, se preparan como sigue:

5.67 g (22.9 mmol) de (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina como
20 base libre se calentaron en 389.64 mL de tolueno, con 3.16 mL (25.2 mmol) de cloroformato de fenilo, durante 3 h. Después de enfriar y lavar, se evaporó el residuo orgánico y se agitó con calentamiento ocasional a 110 °C y enfriamiento, durante 8.5 h en total, con 192.53 mL de etilenglicol y en total 45.84 mL de NaOH 5N. Se obtuvo: (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-metilamina. Se extrajo y se precipitó con
25 TMCS como clorhidrato.

Ejemplo 2: Preparación del clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol

5 3.55 g (15.2 mmol) de clorhidrato del (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metilamina de acuerdo con el ejemplo 1 se agitaron en 4.59 mL de HBr acuoso (47-48%) durante 7.5 h a reflujo, y se enfrió durante la noche. Se obtuvo (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol. Este se extrajo y se precipitó como clorhidrato con TMCS.

10

Ejemplo 3: Preparación del éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenilo] del ácido sulfúrico

Se prepararon éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenílico] del ácido
15 sulfúrico, o éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico como sigue:

Se trató clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol con dicitclohexil carbo-diimida (DCC) en H₂SO₄. Se obtuvo éster mono-(1R,2R)-[3-(2-
20 dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenilo] del ácido sulfúrico.

Ejemplo 4: Preparación del ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirán-2-carboxílico

Se preparó ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico o ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico como sigue:

- 5 Se trató clorhidrato del éster metílico del ácido (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol con 3,4,5-tri-O-acetil-1-a-bromo-D-glucurónico con 1) LiOH y 2) HOAc. Se obtuvo ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico. La purificación se uso en columna RP128 de LObar-Lichoprep, con sistema MeOH:H₂O y finalmente con separación en HPLC.

10

Ejemplo 5: Preparación de la [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida

- Se preparó [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida o (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida, como sigue:

15

Se disolvió clorhidrato de [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina y se trató con H₂O₂ a temperatura ambiente. Se obtuvo [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida.

- 20 **Ejemplo 6: Preparación de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida**

Se preparó 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida o (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida como sigue:

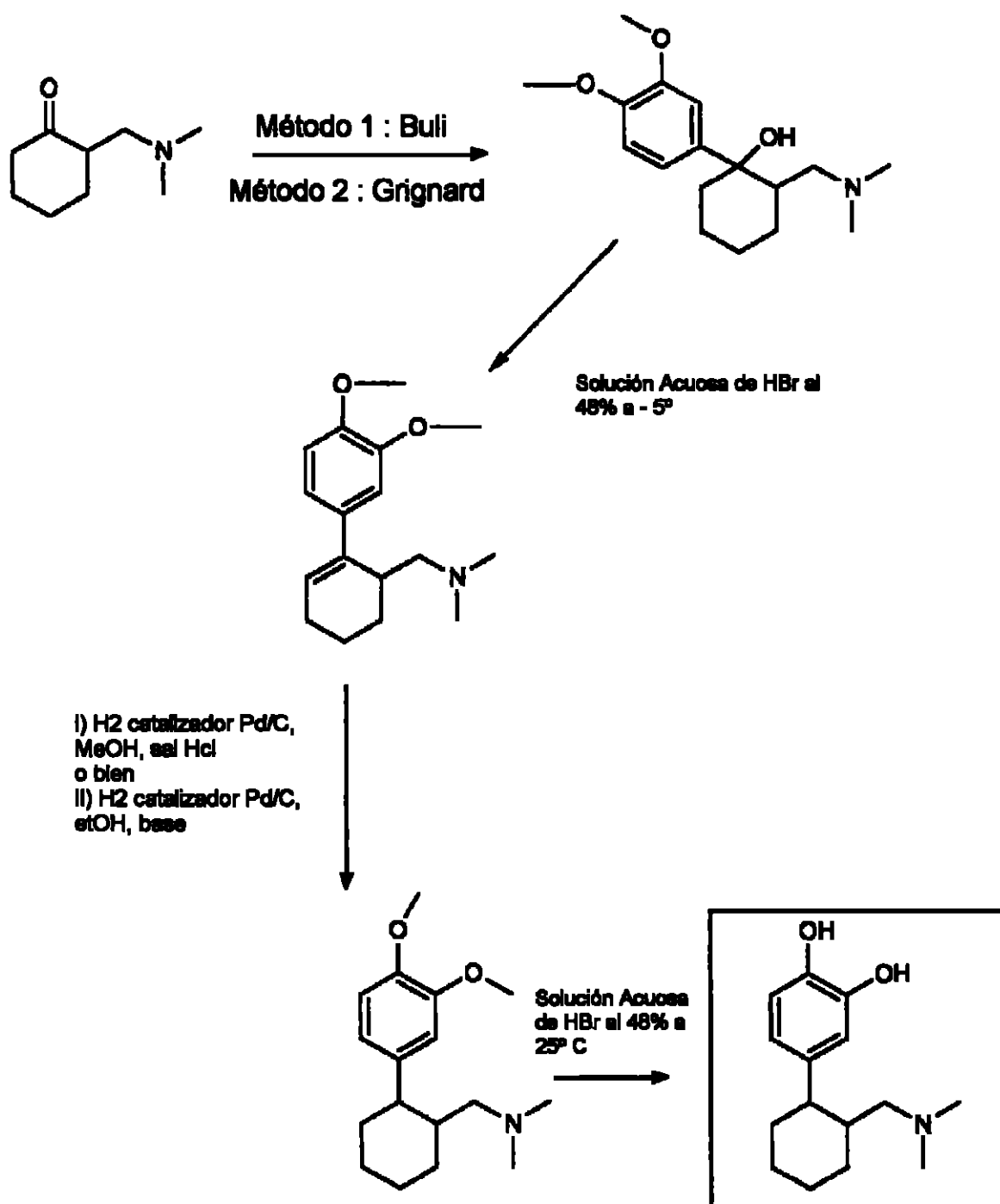
25

Se disolvió clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol y se trató con H_2O_2 a temperatura ambiente. Se obtuvo (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida

5 Ejemplo 7: Preparación de 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-catecol, o del 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)bencen-1,2-diol.

La preparación del 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-catecol, o del 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)bencen-1,2-diol se hizo de acuerdo con el siguiente

10 esquema de reacciones:

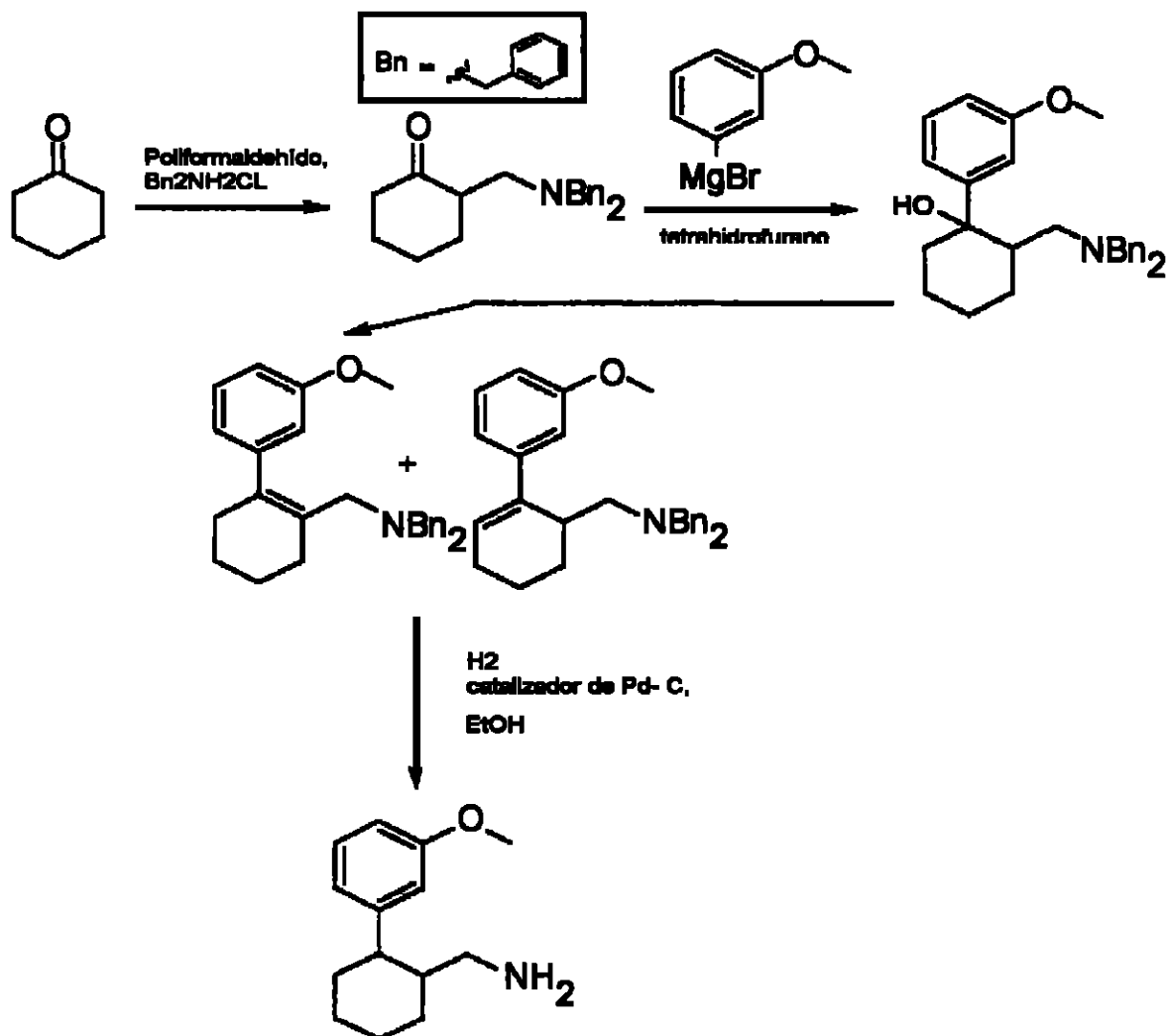


Además se hace notar que el método 1 BuLi, es una síntesis muy conocida por el especialista, sobre reactivo de BuLi (butil litio), y que el método 2 Grignard es una

5 síntesis muy conocida por el especialista, sobre reactivo de Mg.

Ejemplo 8: Preparación de C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina

La preparación de la C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina se efectuó con el siguiente esquema de reacciones:

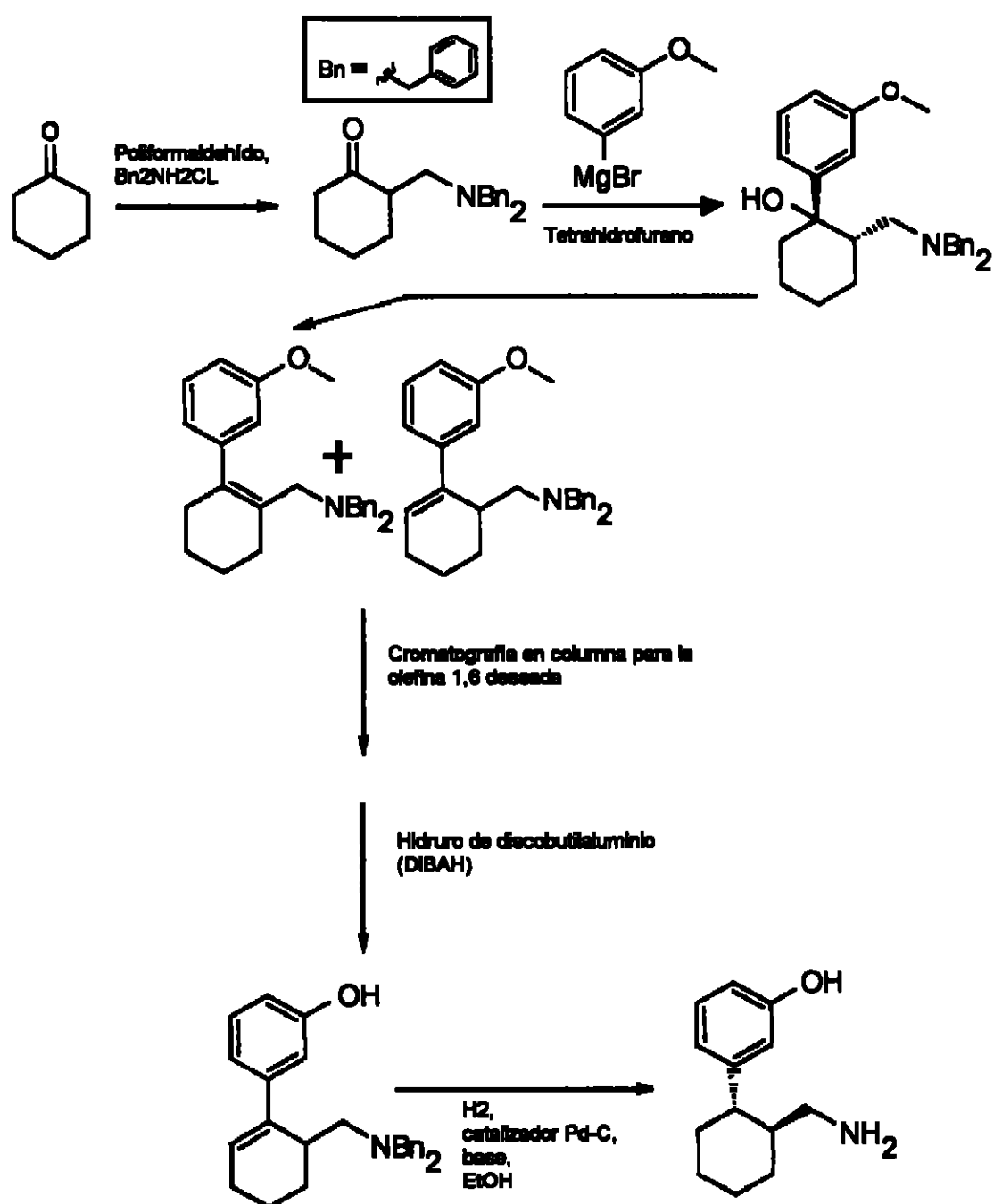


5

Ejemplo 9: Preparación del (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol.

La preparación del 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol o del (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol se hizo con el siguiente esquema de reacciones:

10



Ejemplo 10: Aislamiento de los metabolitos in vitro:

Se disolvieron clorhidrato de [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina, y en otro
 5 ejemplo, clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol, en solución

reguladora TRIS/HCl a pH 7.4. Se agregaron MgCl, así como, de acuerdo con el caso, los demás cofactores necesarios, conocidos en las publicaciones, para citocromo P450 (CytP450) y se incubaron con CytP450 3A4 (desmetilación N) y/o CytP450 2D6 (desmetilación O) a 37 °C. Por último se separó la mezcla en HPLC, se
5 identificaron los metabolitos en las fracciones con resonancia magnética nuclear, y se aislaron de las fracciones.

Ejemplo 11: Aislamiento de los metabolitos in vivo:

10 Algunos mamíferos se inyectaron con clorhidrato de [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina, y en otro ejemplo con clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; se tomó sangre del mamífero y después de separar la parte corpuscular se separó en HPLC, se identificaron los metabolitos en las fracciones, con NMR, y se aislaron entonces de las fracciones.

Ejemplo 12 Afinidad al receptor de opioide μ y componentes de supresión de absorción de NA y de 5HT:

Junto con el decisivo enlace a las sustancias opioides en el receptor de opioide μ ,
20 también se investigaron los componentes supresores de la absorción de NA y de 5HT en dos antidepresivos clínicamente usados, Fluoxetin y Desipramin. Los resultados de las investigaciones, que se hicieron de acuerdo con las pruebas estándar publicadas, ya conocidas en la especialidad, se resumen en la tabla 1:

Tabla 1: Supresión de absorción y enlazamiento con receptor de opioides

13
29

	Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol	Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol	Fluoxetina	Desipramina
	Valores K _i (μM)			
Receptor de opioide μ	0.038 (rata)	0.91 (humano)	No valor.	No valor.
Supresión de absorción de NA	0.16	0.56	0.53	0.0011
Supresión de absorción de 5HT	0.05	9.41	0.026	1.44

La supresión de reabsorción de 5HT directamente por (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol tiene el mismo orden de magnitud que el enlazamiento con opioide μ de la sustancia. Por tanto, la sustancia posee una relación exactamente balanceada de componente de opioide μ y supresión de absorción, y con ello también posee un potencial para una supresión del dolor especialmente efectiva. La supresión de absorción tiene el orden de magnitud de los antidepresivos de uso clínico, y con ello conduce a un componente activo independiente en el que la sustancia posee una acción supresora relativamente enérgica de reabsorción de noradrenalina y, en especial, de serotonina.

Ejemplo 13 “prueba de suspensión de cola”

La “prueba de suspensión de cola” detecta la actividad antidepresiva y ansiolítica, y se apega el método de Porsolt et al. (Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M., Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch. Int.

Pharmacodyn. Ther., 229, 327-336, 1977) y Stéru et al. (Stéru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The Tail Suspension Test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985). Roedores, que se cuelgan de la cola, se inmovilizan con rapidez. Los antidepresivos reducen la duración de la inmovilidad, mientras que los tranquilizantes la alargan. Se observó el comportamiento de los animales durante 6 minutos, de preferencia con un aparato computarizado (Itemac-TST), desarrollado por Stéru et al (1985) (ver arriba). Se investigaron varios ratones en paralelo y se determinó la duración de la inmovilidad. Esos parámetros es análogo al usado en la prueba de "intranquilidad conductual" (Stéru L., Chermat R., Thierry B., Mico J.A., Lenègre A., Stéru M., Simon P., Porsolt R. D., The Automated Tail Suspension Test: A computerized device which differentiates psychotropic drugs. Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry, 11, 659-671, 1987). Se investigaron de 10 a 20 ratones por grupo. Se administraron morfina, clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol y Desipramina 30 minutos antes de la prueba, por vía intraperitoneal, y Naloxon intravenoso.

Este modelo de comportamiento es para mostrar el efecto antidepresivo de los componentes supresores de absorción en presencia simultánea de un efecto opioide.

En este y en otros modelos de comportamiento los antidepresivos causan un acortamiento de la fase de inmovilidad, mientras que los opioides como la morfina alargan la fase de inmovilidad. En la presencia de ambos componentes activos se causan los mismos efectos, por lo que sólo resulta un menor cambio en la movilidad. Esta se aumentó gracias a que el componente de opioato se desbloqueó con administración previa de Naloxon. Después del tratamiento con Naloxon se presentó

claramente el efecto estimulante de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol, que cuando no había tratamiento previo, sólo fue bajo. Por consiguiente, la sustancia es muy adecuada en especial en combinación con una terapia de dolor. Los resultados de estas investigaciones, junto con las sustancias de referencia, se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Efecto del (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol, Imipramina y morfina en la prueba de "suspensión de cola" en ratones (10-20 animales por grupo)

Sustancia	Dosis (mg/kg i.p.)	Duración de la Inmovilidad % de cambio respecto a los controles con solvente
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol	4.64	+6%
	10.0	+12%
	21.5	+9%
	31.6	-13%
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol + 1.0 mg/kg Naloxon i.v.	21.5	-90%
	31.6	-85%
Naloxon, 1.0 mg/kg, i.v.	-	-15%
Morfina	4.64	+90%
	10.0	+145%
	21.5	+169%
Imipramina	31.6	-61%

La tabla 2 muestra que el clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol causa una fuerte disminución de la duración de la inmovilidad, después del

tratamiento previo con Naloxon, como también se encontró con la Imipramina. Los opioides causan, como muestra la morfina, un alargamiento de la duración de la inmovilidad. Esto explica por qué el (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol sin tratamiento previo con Naloxon sólo causa un efecto neto de supresión de absorción y efecto del opioide, sólo un cambio menor de la duración de la inmovilidad, en comparación con los controles con solvente.

De acuerdo con las determinaciones anteriores, se vio que, en forma sorprendente, el (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol es el primer analgésico opioide que posee efecto antidepresivo relevante y evidente, clínicamente útil.

Ejemplo 14: Forma de aplicación parenteral

Se disuelve 1 g de (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol en 1 L de agua inyectable, a temperatura ambiente, y se ajustó a condiciones isotónicas por adición de NaCl.

REVINDICACIONES

1. Empleo de

- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- 5 ▪ (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxifenil-ciclohexilmetil)]-dimetilamina
- Éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- 10 ▪ Éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenílico]
- 3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,
- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-
- 15 tetrahidropirano-2-carboxílico,
- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-
- tetrahidropiran-2-carboxílico,
- 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- 20 ▪ 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- 25 ▪ (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,

- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil-ciclohexil-metil)-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida o
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida;

5

dado el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los 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 las sales fisiológicamente admisibles o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos;

10

para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones.

- 15 2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que los compuestos empleados se encuentran de preferencia como estereoisómeros 1R,2R.

3. Metabolitos del 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol, seleccionado entre

20

- Éster mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- Éster mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico,
- 3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-metilamino-metil-ciclohexil)-fenol,
- 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenol-N-oxida,

25

- (1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil-fenol-N-oxida,
- Ácido 6-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- Ácido 6-[(1R,2R)-3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-carboxílico,
- 5 ▪ 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-catecol,
- 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol,
- 10 ▪ 4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- (1R,2R)-4-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol,
- C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina,
- (1R,2R)-C-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil amina,
- 15 ▪ (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-metil-amina,
- [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida, o bien
- (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)ciclohexil-metil]-dimetil-amina; N-oxida;

dado el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los 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 las sales fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

4. Metabolitos de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizados porque los compuestos se encuentran como estereoisómeros R,R, de preferencia 1R,2R.
5. Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 o 4, así como, según el caso, sustancias aditivas y/o coadyuvantes.
6. Empleo de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 o 4 para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático, o dolor por cáncer.
7. Empleo de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 o 4 para preparar un medicamento para el tratamiento de deseo aumentado de orinar, o incontinencia urinaria.

Resumen:

La invención se relaciona con metabolitos de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-
dimetilamina como bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente aceptables,
5 los medicamentos correspondientes, el uso de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-
dimetilamina y sus metabolitos para producir un medicamento para el tratamiento de
depresiones, y métodos para tratar depresiones.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungszahl
WO 2004/009067 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/135.
C07C 215/46, A61P 25/04, 25/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/JP2003/007720

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juli 2003 (16.07.2003)

(23) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 33 048.4 19. Juli 2002 (19.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH (DE/DE); Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Amelder (nur für US): FRIDERICHS,
Ejmar (DE/DE); Zehntweg 24, 52223 Stolberg (DE).
STRASSBURGER, Wolfgang (DE/DE); An den Quellen
32, 52146 Würselen (DE). JAHNEL, Ulrich (DE/DE);
Brückenstrasse 36, 52379 Langerwehe (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), arabisches Patent (AT, BR, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchebericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 1-PHENYL-2-DIMETHYLAMINOMETHYL CYCLOHEXANIL COMPOUNDS USED FOR THE THERAPY OF DE-
PRESSIVE SYMPTOMS, PAIN, AND INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: 1-PHENYL-2-DIMETHYLAMINOMETHYL CYCLOHEXANVERBINDUNGEN ZUR THERAPIE VON
DEPRESSIVEN SYMPTOMATIKEN, SCHMERZ UND INKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to metabolites of [2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamine as free bases and/or
in the form of physiologically acceptable salts, corresponding medicaments, the use of [2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamine and the metabolites thereof for producing a medicament used for treating depression, and methods for treating de-
pression.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Metabolite von [2-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin als freie
Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, entsprechende Arzneimittel sowie die Verwendung von [2-(3-Methoxy-
phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin und seiner Metabolite zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressi-
on und Verfahren zur Behandlung von Depressionen.

WO 2004/009067 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/07720A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/135 C07C215/46 A61P25/04 A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where possible, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROJAS-CORRALES M O ET AL: "TRAMADOL INDUCES ANTIDEPRESSANT-TYPE EFFECTS IN MICE" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 63, no. 12, 1998, pages 175-180, XP000910402 ISSN: 0024-3205 abstract	1,2
Y	SPENCER C: "THE EFFICACY OF INTRAMUSCULAR TRAMADOL AS A RAPID-ONSET ANTIDEPRESSANT" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, MELBOURNE, AU, vol. 34, no. 6, December 2000 (2000-12), page 1032, XP001097637 ISSN: 0004-8674 the whole document	1,2
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2003

Date of mailing of the international search report

10/11/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 2911, Patentstr. 2
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 490 nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Winger, R

42
40

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05003430 00000000
Fecha (AMD): 2005-01-10 15:11:37

Folios: 41

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTM
Dependencia: BREN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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:

Claudia M Neiva

Fecha:

43
41

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado(a)
GRÜENENTHAL GMBH

12036

No de Expediente	05-3430
Solicitud internacional	PCT/EP2033/007720
Fecha límite inicio fase nacional	2004/5-02-19
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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

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 enunciados. 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,

04 FEB 2005
202063