

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.03.18	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH	
(30) Prioridade(s): 2002.03.23 DE 10213051	ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN	DE
(43) Data de publicação do pedido: 2004.12.22	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.07.11 143/2012	BERND SUNDERMANN	DE
	HAGEN-HEINRICH HENNIES	DE
	WERNER ENGLBERGER	DE
	BABETTE-YVONNE KÖGEL	DE
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE SUSPENSÃO AQUOSA DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO RELACIONA-SE COM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS, PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, COM LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S) EXCLUINDO AMOXICILINA E CONSISTINDO EM SUSPENSÕES DE PARTÍCULAS DE PRINCÍPIOS ACTIVOS REVESTIDAS (MICROCÁPSULAS). AS MICROCÁPSULAS CONSTITUINTES DA FASE DISPERSA DA SUSPENSÃO SÃO CONCEBIDAS, DE ACORDO COM A INVENÇÃO, PARA PERMITIR A LIBERTAÇÃO MODIFICADA DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S), DE ACORDO COM UM PERFIL QUE PERMANECE INALTERADO DURANTE O PRAZO DE VALIDADE DA SUSPENSÃO LÍQUIDA. CONSEQUENTEMENTE, A INVENÇÃO CONSISTE NA SELECÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO ESPECÍFICA PARA AS MICROCÁPSULAS QUE CONSISTE EM PELO MENOS QUATRO COMPONENTES QUE PERMITEM A PRESERVAÇÃO DAS REFERIDAS MICROCÁPSULAS EM ÁGUA SEM ALTERAÇÃO DAS SUAS PROPRIEDADES DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA DO PRINCÍPIO ACTIVO, ESTANDO ALÉM DISSO A REFERIDA FASE LÍQUIDA SATURADA COM PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S).

RESUMO

"4-Aminociclo-hexanóis substituídos"

O invento refere-se a 4-aminociclo-hexanóis substituídos, a métodos para os produzir, a drogas que contêm os referidos compostos e à utilização de 4-aminociclo-hexanóis substituídos na produção de drogas para o tratamento de várias indicações, especialmente dor.

DESCRIÇÃO**"4-Aminociclo-hexanóis substituídos"**

O presente invento refere-se a 4-aminociclo-hexanóis substituídos, a processos para a sua preparação, a medicamentos que contêm esses compostos e à utilização de 4-aminociclo-hexanóis substituídos na preparação de medicamentos para o tratamento de várias indicações, especialmente dor.

O heptadecapeptídeo nociceptina é um ligando endógeno do recetor ORL1 (tipo recetor de opióide) (Meunier *et al.*, Nature 377, 1995, p. 532-535) que pertence à família dos recetores de opióides e se encontra em muitas regiões do cérebro e da espinal medula (Mollereau *et al.*, FEBS Letters, 341, 1994, p. 33-38, Darland *et al.*, Trends in Neurosciences, 21, 1998, p. 215-221). O peptídeo caracteriza-se por uma elevada afinidade, com um valor de K_d aproximadamente 56 pM (Ardati *et al.*, Mol. Pharmacol. 51, p. 816-824), e por uma elevada seletividade para o recetor ORL1. O recetor ORL1 é homólogo dos recetores opióides μ , κ e δ , e a sequência de aminoácidos do peptídeo nociceptina possui uma forte semelhança com as dos peptídeos opióides conhecidos. A ativação do recetor induzida por nociceptina conduz a uma inibição de adenilato-ciclase via acoplamento com proteínas $G_{i/o}$ (Meunier *et al.*, Nature 377, 1995, p. 532-535). Existem também semelhanças funcionais entre os recetores opióides μ , κ e δ e o recetor ORL1 a nível celular no que diz respeito à ativação do canal de potássio (Matthes *et al.*, Mol. Pharmacol. 50, 1996, p. 447-450; Vaughan *et al.*, Br. J. Pharmacol. 117, 1996, p. 1609-1611) e à inibição dos canais de cálcio do tipo L, N e P/Q (Conner *et al.*, Br. J. Pharmacol. 118, 1996, p. 205-207; Knoflach *et al.*, J. Neuroscience 16, 1996, p. 6657-6664).

Após a administração intercerebroventricular, o peptídeo nociceptina mostra uma atividade pronociceptiva e hiperalgésica em vários modelos animais (Reinscheid *et al.*, Science 270, 1995, p. 792-794; Hara *et al.*, Br. J. Pharmacol. 121, 1997, p. 401-408). Essas verificações podem ser explicadas como uma inibição de analgesia induzida por stress (Mogil *et al.*, Neurosci. Letters 214, 1996, p. 131-134; e Neuroscience 75, 1996, p. 333-337). Foi também possível

detetar uma atividade ansiolítica da nociceptina nesta ligação (Jenck *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Por outro lado, foi também possível demonstrar um efeito antinociceptivo de nociceptina em vários modelos animais, em particular após a administração intratecal. A nociceptina inibe a atividade de neurónios de gânglios de via posterior estimulada por cainato ou glutamato (Shu *et al.*, *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) ou de neurónios de espinal medula estimulados por glutamato (Faber *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, p. 189-190); possui uma ação antinociceptiva no teste do *tail flick* em ratinhos (King *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), no modelo flexor-reflexo nos ratinhos (Xu *et al.*, *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) e no teste de formalina nos ratinhos (Yamamoto *et al.*, *Neuroscience*, 81, 1997, p. 249-254). Foi também possível demonstrar uma ação antinociceptiva de nociceptina em modelos para dor neuropática (Yamamoto and Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), o que é particularmente interessante na medida em que a atividade da nociceptina aumenta após a axotomia dos nervos espinais. Isto é, ao contrário dos opióides convencionais, a sua atividade diminui nessas condições (Abdulla and Smith, *J. Neurosci.* 18, 1998, p. 9685-9694).

O recetor ORL1 está também, para além disso, envolvido na regulação de outros processos fisiológicos e patofisiológicos. Esses incluem, *inter alia*, aprendizagem e formação de memória (Sandin *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, p. 194-197; Manabe *et al.*, *Nature*, 394, 1997, p. 577-581), capacidade de audição (Nishi *et al.*, *EMBO J.*, 16, 1997, p. 1858-1864), ingestão de alimentos (Pomonis *et al.*, *NeuroReport*, 8, 1996, p. 369-371), regulação da pressão sanguínea (Gumusel *et al.*, *Life Sci.*, 60, 1997, p. 141-145; Champion and Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, p. 309-312), epilepsia (Gutiérrez *et al.*, Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7th-12th, 1998) e diurese (Kapista *et al.*, *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). Um artigo geral de Calo *et al.* (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 - 1283) fornece uma visão geral das indicações ou processos biológicos nos quais o recetor ORL1 desempenha ou tem elevada probabilidade de desempenhar uma função. Os mencionados são,

inter alia: analgesia, estimulação e regulação de ingestão de alimentos, influência sobre agonistas μ , como a morfina, tratamento de sintomas de privação, redução no potencial de adição de morfina, ansiólise, modulação de atividade motora, perturbações da memória, epilepsia; modulação de secreção de neurotransmissores, especialmente glutamato, serotonina e dopamina, e portanto doenças neurodegenerativas; influência do sistema cardiovascular, iniciação de uma ereção, diurese, antinatriurese, equilíbrio eletrolítico, pressão sanguínea arterial, doenças de retenção de água, motilidade intestinal (diarreia), efeitos relaxantes no trato respiratório, reflexo de micção (incontinência urinária). É ainda discutida a utilização de agonistas e antagonistas como anoréticos, analgésicos (também em coadministração com opióides) ou nootrópicos.

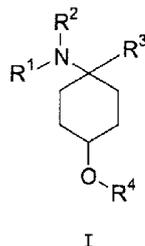
As utilizações possíveis dos compostos que se ligam ao recetor ORL1 e o ativam ou inibem são correspondentemente diversos.

Conhecem-se já 4-aminociclo-hexanóis substituídos nos quais a função amina constitui uma parte de um anel heterocíclico ou representa uma função amina primária (A Kalir *et al.*, Israel Journal of chemistry, 13(2), 125-136 (1975); J. Vignon *et al.*, European journal of pharmacology, 81(4), 531-542 (1982)).

Existem adicionalmente 4-aminociclo-hexanóis substituídos com 4-arilo conhecidos a partir de US 4366172 e WO 96/14307.

O objetivo do presente invento foi proporcionar componentes ativos que atuam no sistema nociceptina/ recetor ORL1 e, portanto, se adequam a medicamentos, em especial para o tratamento das várias doenças relacionadas com este sistema em conformidade com a especialidade anterior ou a utilização nas indicações aí mencionadas.

O invento proporciona assim 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com a fórmula geral I



onde:

R^1 é selecionado de H; alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; onde R^1 e R^2 não podem ser ambos H;

R^2 é selecionado de H; alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

R^3 é selecionado de alquilo C_{1-8} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou cicloalquilo C_{3-8} ligados via uma ponte de alquilo C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou heterociclilo ligado via uma ponte alquilo C_{1-3} , saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

R^4 é selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; ou $-R^8-L-R^9$;

onde R^6 é selecionado de:

H; alquilo C_{1-8} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou C(O)O-R¹⁰;

onde R¹⁰ é selecionado de:

alquilo C₁₋₇, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde R⁷ é selecionado de:

H; cicloalquilo C₃₋₈, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde R⁸ é selecionado de:

cicloalquilo C₃₋₈, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde L é selecionado de:

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- ou -S(O)₂-,

onde R⁹ é selecionado de:

H; alquilo C₁₋₈, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde o termo "substituído" em relação a alquilo e cicloalquilo denota a substituição de um radical hidrogénio

por F, Cl, Br, I, NH₂, SH ou OH, onde a expressão radicais "poli-substituídos" deve entender-se como significando que a substituição ocorre várias vezes, com o mesmo ou diferentes substituintes, em diferentes átomos ou no mesmo;

onde o termo "substituído" em relação a arilo e heteroarilo significa a substituição do arilo ou do heteroarilo por R²³, OR²³, um halogénio, um CF₃, um CN, um NO₂, um NR²⁴R²⁵, um alquilo C₁₋₆ (saturado), um alcoxi C₁₋₆, um cicloalcoxi C₃₋₈, um cicloalquilo C₃₋₈ ou um alquileno C₂₋₆;

onde

o radical R²³ representa H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo ou heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo,

os radicais R²⁴ e R²⁵, idênticos ou diferentes, representam H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo, um radical heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo,

ou os radicais R²⁴ e R²⁵, juntos, representam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆, e

o radical R²⁶ representa H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo, ou heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo;

na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, de misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, em especial hidratos.

Todos esses compostos e grupos de compostos em conformidade com o invento apresentam excelente ligação ao recetor ORL1 e apresentam atividade analgésica.

No contexto deste invento, entende-se radicais alquilo e cicloalquilo como sendo hidrocarbonetos ramificados, não ramificados e cíclicos, saturados e insaturados (mas não aromáticos), que podem não estar substituídos ou estar mono-substituídos ou poli-substituídos. Alquilo C₁₋₂ significa alquilo C1 ou C2, alquilo C₁₋₃ significa alquilo C1, C2 ou C3, alquilo C₁₋₄ significa alquilo C1, C2, C3 ou C4, alquilo C₁₋₅ significa alquilo C1, C2, C3, C4 ou C5; alquilo C₁₋₆ significa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 ou C6; alquilo C₁₋₇ significa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 ou C7; alquilo C₁₋₈ significa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 ou C8; alquilo C₁₋₁₀ significa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 ou C10; e alquilo C₁₋₁₈ significa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 ou C18. Para além disso, cicloalquilo C₃₋₄ significa cicloalquilo C3 ou cicloalquilo C4; cicloalquilo C₃₋₅ significa cicloalquilo C3, C4 ou C5; cicloalquilo C₃₋₆ significa cicloalquilo C3, C4, C5 ou C6; cicloalquilo C₃₋₇ significa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 ou C7; cicloalquilo C₃₋₈ significa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 ou C8; cicloalquilo C₄₋₅ significa cicloalquilo C4 ou C5; cicloalquilo C₄₋₆ significa cicloalquilo C4, C5 ou C6; C₄₋₇ significa cicloalquilo C4, C5, C6 ou C7; cicloalquilo C₅₋₆ significa cicloalquilo C5 ou C6 e cicloalquilo C₅₋₇ significa cicloalquilo C5, C6 ou C7. No que diz respeito a cicloalquilo, o termo inclui também cicloalquilo saturado no qual um ou 2 átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo S, N ou O. No entanto, o termo cicloalquilo inclui também, em especial, cicloalquilo mono-insaturado ou polinsaturado, de preferência monoinsaturado, sem um heteroátomo no anel, desde que o cicloalquilo não seja um sistema aromático. Os radicais alquilo e cicloalquilo são, de preferência, metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, e também adamantilo, CHF₂, CF₃ ou CH₂OH, assim como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano ou dioxolano.

Em relação a alquilo e cicloalquilo - a menos que se defina expressamente algo em contrário - o termo substituído significa, no contexto deste invento, a substituição de um radical hidrogénio por F, Cl, Br, I, NH₂, SH ou OH, onde os

radicais "poli-substituídos" significam que a substituição ocorre várias vezes com os mesmos substituintes ou substituintes diferentes tanto nos mesmos átomos como em átomos diferentes, por exemplo três vezes no mesmo átomo de C, como no caso do CF_3 , ou em locais diferentes, como no caso do $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Aqui, são particularmente preferidos os substituintes F, Cl e OH.

O termo $(\text{CH}_2)_{3-6}$ significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_{1-4}$ significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.

Um radical arilo significa sistemas de anel que possuem pelo menos um anel aromático mas sem heteroátomos, nem mesmo apenas num dos anéis. Exemplos são fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo ou indanilo, em especial os radicais 9H-fluorenilo ou antracênico, os quais podem ser não substituídos ou ser mono-substituídos ou poli-substituídos.

Um radical heteroarilo significa sistemas de anel heterocíclico que possuem pelo menos um anel insaturado, que contém um ou mais heteroátomos do grupo azoto, oxigénio e/ou enxofre e podem também ser mono-substituídos ou poli-substituídos. Exemplos que podem ser mencionados do grupo dos heteroarilo são furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrole, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazole, benzotiazole, indole, benzotriazole, benzodioxolano, benzodioxano, carbazole, indole e quinazolina.

Em relação a arilo e heteroarilo substituído significa - a menos que se defina expressamente algo em contrário - a substituição do arilo ou heteroarilo por R^{23} , OR^{23} , um halogénio, de preferência F e/ou Cl, um CF_3 , um CN, um NO_2 , um $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, um alquilo C_{1-6} (saturado), um alcoxi C_{1-6} , um cicloalcoxi C_{3-8} , um cicloalquilo C_{3-8} , ou um alquilenos C_{2-6} .

O radical R^{23} representa, neste documento, H, um radical alquilo C_{1-10} , de preferência um radical alquilo C_{1-6} , um radical arilo ou heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquilenos C_{1-3} , onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo.

Os radicais R^{24} e R^{25} , que são iguais ou diferentes, representam H, um radical alquilo C_{1-10} , de preferência um radical alquilo C_{1-6} , um radical arilo, um radical heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquilenos C_{1-3} , onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo.

Ou os radicais R^{24} e R^{25} , juntos, representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$, e

o radical R^{26} representa H, um radical alquilo C_{1-10} , de preferência um radical alquilo C_{1-6} , um radical arilo ou heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquilenos C_{1-3} , onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo.

O termo sal significa qualquer forma do componente ativo em conformidade com o invento no qual o componente ativo assume uma forma iônica ou possui carga e está acoplado a um contra-íon (um catião ou anião) ou se encontra em solução. O termo significa também complexos do componente ativo com outras moléculas e iões, em especial complexos formados por complexação, via interações iônicas.

A expressão sal fisiologicamente aceitável com catiões ou bases significa, no contexto deste invento, sais de pelo menos um dos compostos em conformidade com o invento - na maioria dos casos de um ácido (desprotonado) - como anião com pelo menos um catião, de preferência um catião inorgânico, que são fisiologicamente aceitáveis - em especial quando usados em humanos e/ou mamíferos. Preferem-se, em particular, os sais dos metais alcalinos e dos metais alcalino-terrosos e também NH_4^+ , mas em especial os sais de mono-sódio ou di-sódio, mono-potássio ou dipotássio, magnésio ou cálcio.

A expressão sal fisiologicamente aceitável com aniões ou ácidos significa, no contexto deste invento, sais de pelo menos um dos compostos em conformidade com o invento - na maioria dos casos protonados, por exemplo no azoto - como catião com pelo menos um anião, que são fisiologicamente aceitáveis - em especial quando usados em humanos e/ou mamíferos. Em particular, a expressão significa, no contexto deste invento, o sal formado com um ácido fisiologicamente

aceitável, nomeadamente sais do componente ativo em particular com ácidos inorgânicos ou orgânicos, que são fisiologicamente aceitáveis - em especial quando usados em humanos e/ou mamíferos. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis de ácidos em particular são sais de: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, 1,1-dioxo-1,2-di-hidro-1b6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetil-benzóico, ácido alipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico. Prefere-se, particularmente, o sal cloridrato.

Dá-se particular preferência a 4-aminociclo-hexanóis em que:

R^1 e R^2 representem metilo.

Dá-se particular preferência a 4-aminociclo-hexanóis em que:

R^3 é selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou cicloalquilo C_{3-8} ligado via uma ponte alquilo C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou heterociclilo ligado via uma ponte alquilo C_{1-3} , saturado ou insaturado, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

de preferência:

R^3 é selecionado de cicloalquilo C_{5-6} , não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo ou pirazinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído, ou cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo,

pirrolilo, pirimidilo ou pirazinilo; ligado via um grupo alquilo C₁₋₂ saturado, não ramificado, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

em especial:

R³ é selecionado de fenilo, piridilo, furilo ou tiofenilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; ou fenilo, piridilo, furilo ou tiofenilo ligado via um grupo alquilo C₁₋₂ saturado, não ramificado, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

Dá-se particular preferência a 4-aminociclo-hexanóis substituídos nos quais:

R⁴ é selecionado de cicloalquilo C₃₋₈, arilo, ou heteroarilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; ou -R⁸-L-R⁹,

de preferência:

R⁴ é selecionado de ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; ou -R⁸-L-R⁹,

em especial:

R⁴ é selecionado de ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; ou -R⁸-L-R⁹,

Para as duas concretizações preferidas descritas anteriormente, é vantajoso que:

R⁸ seja selecionado de:

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

L seja selecionado de:

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- ou -S(O)₂,

e/ou R⁹ seja selecionado de:

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

de preferência:

R⁸ é selecionado de:

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

L é selecionado de:

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- or -S(O)₂-,

e/ou R⁹ é selecionado de:

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

em especial:

R⁸ é selecionado de:

indolilo não substituído,

L é selecionado de:

-S(O)₂-

e R⁹ é selecionado de:

fenilo, não substituído.

Dá-se particular preferência a 4-aminociclo-hexanóis substituídos nos quais:

R⁴ é selecionado de -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷,
-CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷,

de preferência:

R⁴ é selecionado de -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ or -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷,

em especial

R⁴ é selecionado de -CHR⁶R⁷ ou -CHR⁶-CH₂R⁷.

Para as duas concretizações preferidas descritas anteriormente, é vantajoso que:

R⁶ seja selecionado de:

H, alquilo C₁₋₄, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou C(O)OR¹⁰

onde R¹⁰ é selecionado de alquilo C₁₋₄, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

de preferência:

H, alquilo C₁₋₄, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

em especial

H, CH₃ e C₂H₅.

Para as três concretizações preferidas descritas anteriormente, é vantajoso que:

R⁷ seja selecionado de cicloalquilo C₃₋₈, arilo ou heteroarilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

de preferência:

R⁷ é selecionado de ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

em especial:

R⁷ é selecionado de ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

Os 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com o invento são particularmente selecionados, de preferência, do seguinte grupo:

- *trans*-(4-benziloxi-1-fenilciclo-hexil)dimetilamina
- *cis*-(4-benziloxi-1-fenilciclo-hexil)dimetilamina
- *trans*-(1-benzil-4-benziloxiciclo-hexil)dimetilamina
- *cis*-(1-benzil-4-benziloxiciclo-hexil)dimetilamina
- *trans*-[4-benziloxi-1-(2-metilbenzil)ciclo-hexil]dimetilamina
- *cis*-[4-benziloxi-1-(2-metilbenzil)ciclo-hexil]dimetilamina
- *cis*-[4-(2-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina

- *cis*-[1-benzil-4-(3-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-
amina
- *cis*-[1-benzil-4-(2-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-
amina
- *cis*-[1-benzil-4-(4-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-
amina
- *trans*-[4-(2-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-
amina
- *trans*-[4-(3-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-
amina
- *trans*-[4-(4-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-
amina
- *trans*-[4-(4-fluorobenziloxi)-1-fenetilciclo-hexil]-
dimetilamina
- *trans*-[4-(3-fluorobenziloxi)-1-fenetilciclo-hexil]-
dimetilamina

na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, ou na forma de misturas de enantiómeros ou diastereoisómeros em quaisquer razões de mistura;

na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, em especial hidratos.

As substâncias em conformidade com o invento são toxicologicamente inofensivas, logo são adequadas como componentes ativos farmacêuticos em medicamentos. O invento proporciona também medicamentos que contêm pelo menos um 4-aminociclo-hexanol em conformidade com o invento na forma do seu racemato, os seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, ou na forma de misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em quaisquer razões de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, em especial hidratos, e também, opcionalmente, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequadas e/ou, opcionalmente, outros componentes ativos.

Em adição a pelo menos um 4-aminociclo-hexanol substituído em conformidade com o invento, o medicamento compreende também, de preferência, um opióide, de preferência

um opióide forte, em especial morfina, ou um anestésico, de preferência hexobarbital ou halotano.

Em adição a pelo menos um 4-aminociclo-hexanol em conformidade com o invento, os medicamentos em conformidade com o invento compreendem opcionalmente aditivos e/ou substâncias auxiliares adequadas, que é como quem diz transportadores, agentes de preenchimento, solventes, diluentes, corantes e/ou aglutinantes, e podem ser administrados na forma de medicamento líquido na forma de soluções injetáveis, gotas ou sumos, assim como nas formas de medicamentos semissólidos na forma de grânulos, comprimidos, pastilhas, emplastos, cápsulas, pensos ou aerossóis. A seleção das substâncias auxiliares, etc., e das suas quantidades a usar, depende se o medicamento se destina a administração oral, peroral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, retal ou local, por exemplo, na pele, nas membranas mucosas ou nos olhos. As formulações na forma de comprimidos, drageias, cápsulas, grânulos, gotas, sumos e xaropes são adequadas para administração oral, as soluções, suspensões, as formulações secas de fácil reconstituição e os aerossóis são adequados para administração parentérica e trópica e para administração por inalação. Os 4-aminociclo-hexanóis em conformidade com o invento num depósito, numa forma dissolvida ou em penso, opcionalmente com a adição de agentes que promovem a penetração através da pele, são formulações adequadas para administração percutânea. As formas de preparação que podem ser usadas oralmente ou percutaneamente podem libertar os 4-aminociclo-hexanóis em conformidade com o invento num modo retardado. Outros componentes ativos ainda conhecidos dos peritos na matéria podem ser adicionados, em princípio, aos medicamentos em conformidade com o invento.

A quantidade de componente ativo a administrar aos pacientes varia dependendo do peso do paciente, do modo de administração, da indicação e gravidade da doença. Convencionalmente são administrados de 0,005 a 1000 mg/kg, de preferência de 0,05 a 5 mg/kg, de pelo menos um 4-aminociclo-hexanol em conformidade com o invento.

O invento refere-se ainda à utilização de um 4-aminociclo-hexanol substituído em conformidade com o invento na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, ou na forma de misturas dos

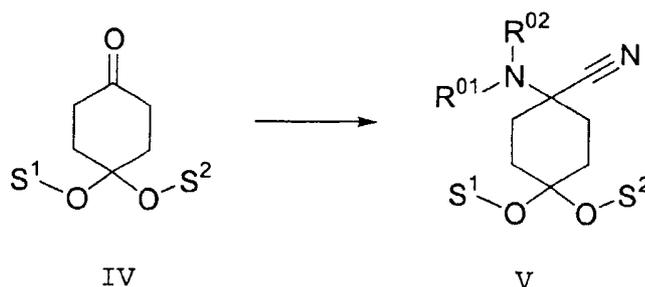
enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, em especial hidratos, na preparação de um medicamento para o tratamento de dor, em especial de dor neuropática aguda ou crónica.

O invento refere-se também à utilização ainda de um 4-aminociclo-hexanol substituído em conformidade com o invento na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, ou na forma de misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, em especial hidratos, na preparação de um medicamento para o tratamento de ansiedade, stress e síndromes associados ao stress, depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, dificuldades de aprendizagem e de memória (como agente nootrópico), sintomas de privação, abuso e/ou dependência de álcool e/ou drogas e/ou medicamentos, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, acufeno, prurido, enxaqueca, deficiência auditiva, deficiente motilidade intestinal, ingestão alimentar deficiente, anorexia, obesidade, distúrbios de locomoção, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para coadministração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou antinatriurese e/ou ansiólise.

O invento proporciona ainda um processo para a preparação dos 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com o invento, de acordo com a seguinte descrição e exemplos.

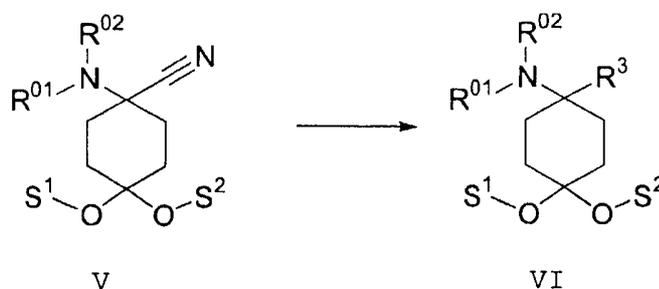
O invento proporciona ainda um processo para a preparação dos 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com o invento, compreendendo os seguintes passos:

a. Reação de uma ciclo-hexano-1,4-diona, protegida com os grupos S^1 e S^2 , em conformidade com a fórmula IV, com um cianeto, de preferência cianeto de potássio, na presença de um composto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ para originar um derivado 1-amino-4-oxo-ciclo-hexanocarbonitrilo substituído em N, protegido, em conformidade com a fórmula V;



a seguir, efetua-se opcionalmente a acilação, alquilação ou a sulfonação em qualquer sequência desejada e repetidamente, opcionalmente, e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$ protegidos com um grupo protetor, separa-se um grupo de proteção pelo menos uma vez e efetua-se opcionalmente a acilação, a alquilação ou a sulfonação e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$, introduz-se um grupo protetor pelo menos uma vez e efetua-se a acilação, a alquilação ou a sulfonação.

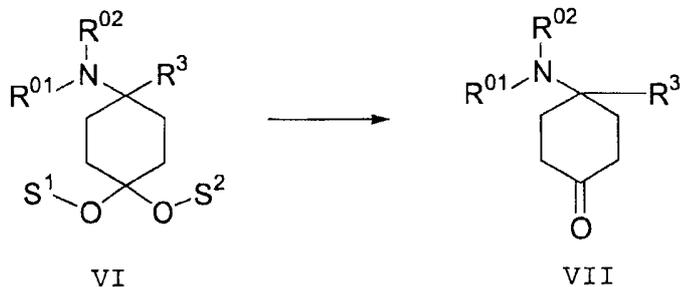
b. Reação do aminonitrilo em conformidade com a fórmula V com reagentes organometálicos, de preferência reagentes de Grignard ou organolítio, da fórmula metal- R^3 , para que se forme um composto em conformidade com a fórmula VI;



a seguir, efetua-se opcionalmente a acilação, alquilação ou a sulfonação em qualquer sequência desejada e repetidamente, opcionalmente, e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$ protegidos com um grupo protetor, separa-se um grupo de proteção pelo menos uma vez e efetua-se opcionalmente a acilação, a alquilação ou a sulfonação e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$, introduz-se um grupo protetor pelo menos uma vez e efetua-se a acilação, a alquilação ou a sulfonação.

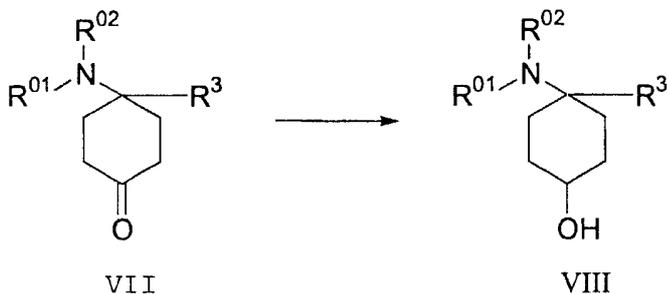
c. Separam-se os grupos protetores S^1 e S^2 no composto em conformidade com a fórmula VI, para que se forme um derivado de 4-aminociclo-hexanona substituída na posição 4 em

conformidade com a fórmula VII;



a seguir, efetua-se opcionalmente a acilação, alquilação ou a sulfonação em qualquer sequência desejada e repetidamente, opcionalmente, e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$ protegidos com um grupo protetor, separa-se um grupo de proteção pelo menos uma vez e efetua-se opcionalmente a acilação, a alquilação ou a sulfonação e/ou no caso de compostos em que R^{01} e/ou $R^{02} = H$, introduz-se um grupo protetor pelo menos uma vez e efetua-se opcionalmente a acilação, a alquilação ou a sulfonação.

d. Reação do derivado de 4-aminociclo-hexanona substituída na posição 4 em conformidade com a fórmula VII com um agente de redução como, por exemplo, boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de di-isobutil-alumínio, um complexo análogo destes compostos, a temperaturas de -70°C a $+110^{\circ}\text{C}$, ou com catálise com um metal nobre com hidrogénio, para produzir um derivado de 4-aminociclo-hexanol em conformidade com a fórmula VIII;



e. A seguir, reação do derivado de 4-aminociclo-hexanol substituído na posição 4 em conformidade com a fórmula VIII na presença de uma base inorgânica, organometálica ou orgânica com um brometo, cloreto, iodeto ou triflato de alquilo, acilo ou arilo, ou com um alcano, ácido de alquilo

ou composto aromático R^4X provido de um grupo rejeitado diferente X para originar um composto em conformidade com a fórmula I,

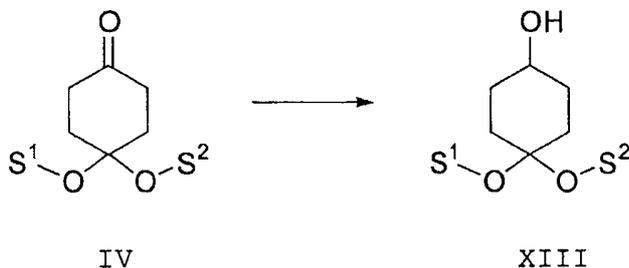
onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como os definidos para os 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com a fórmula geral I

e

R^{01} e R^{02} são selecionados independentemente um do outro de H; H provido de um grupo protetor; alquilo C_{1-8} ou cicloalquilo C_{3-8} , em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquileno C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído.

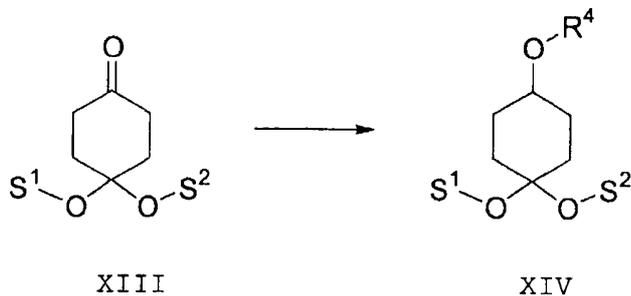
O invento proporciona ainda um processo alternativo para a preparação dos 4-aminociclo-hexanóis em conformidade com o invento, compreendendo os seguintes passos:

a. Reação de uma ciclo-hexano-1,4-diona, protegida com os grupos S^1 e S^2 , em conformidade com a fórmula IV, com um agente de redução como, por exemplo, boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de di-isobutilalumínio, um complexo análogo destes compostos, a temperaturas de -70°C a $+110^\circ\text{C}$, ou com catálise com um metal nobre com hidrogénio, para produzir um derivado de 4-hidroxiciclo-hexanona protegida em conformidade com a fórmula XIII;

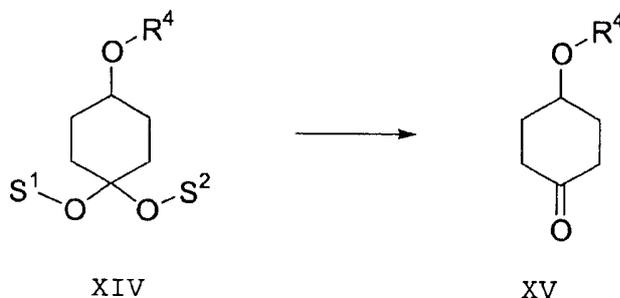


b. Que a seguir se faz reagir na presença de uma base inorgânica, organometálica ou orgânica com um brometo, cloreto, iodeto ou triflato de alquilo ou arilo, ou com um alcano ou composto aromático R^4X provido de um grupo rejeitado diferente X para originar um composto em

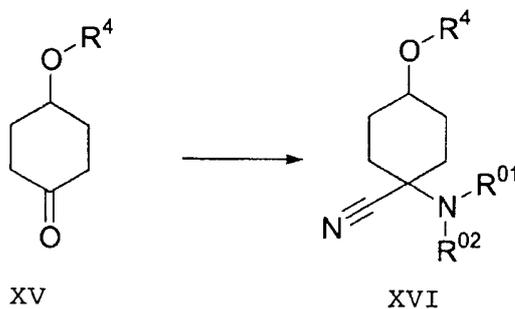
conformidade com a fórmula XIV;



c. Separam-se os grupos protetores S^1 e S^2 no composto em conformidade com a fórmula XIV, para que se forme um composto em conformidade com a fórmula XV;



d. Reação do composto de fórmula XV com cianeto, de preferência cianeto de potássio, na presença de um composto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ para originar um derivado α -aminonitrilo de fórmula XVI;



e. Reação do derivado α -aminonitrilo de fórmula XVI com reagentes organometálicos, de preferência reagentes de Grignard ou organolítio, da fórmula metal- R^3 , para que se forme um composto em conformidade com a fórmula I; onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como os definidos para os 4-aminociclo-hexanóis substituídos em conformidade com a

fórmula geral I

e

R⁰¹ e R⁰² são selecionados independentemente um do outro de H; H provido de um grupo protetor; alquilo C₁₋₈ ou cicloalquilo C₃₋₈, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo ligado via alquilenos C₁₋₃, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído.

O invento é explicado ainda mais à frente, através de exemplos, sem que se limite aos mesmos.

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem servem para explicar o invento com maior detalhe, mas não limitam a ideia geral do invento.

Os rendimentos dos compostos preparados não foram otimizados.

Todas as temperaturas são não corrigidas.

O termo "éter" significa éter dietílico, "EE" significa acetato de etilo e "DCM" significa diclorometano. O termo "equivalentes" significa quantidade de substância em equivalentes, "p.f." significa ponto de fusão ou intervalo de fusão, "RT" significa temperatura ambiente, "% em vol." Significa percentagem em volume, "% peso" significa percentagem em peso e "M" é a concentração apresentada em mol/l.

Na cromatografia em coluna utilizou-se, como fase estacionária, sílica gel 60 (0,040 - 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

Realizaram-se as análises de cromatografia em camada fina com placas de HPTLC pré-revestidas, sílica gel 60, F 254, de E. Merck, Darmstadt.

As razões de mistura de fases móveis para as análises de cromatografia são sempre indicadas em volume/ volume.

Exemplos 1 & 2**Cloridrato de (4-benziloxi-1-fenil-ciclo-hexil)dimetil-
amina, diastereoisômero apolar e polar**

Fez-se uma suspensão de 350 g de 1,4-dioxa-espiro-[4,5]decan-8-ona em 2000 ml de etanol, e adicionaram-se, em porções, 28,1 g de boro-hidreto de sódio, enquanto arrefecia num banho de gelo. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, adicionaram-se, primeiro, 750 ml de tampão de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) e depois 1000 ml de éter dietílico, com agitação, e separaram-se, por filtração, os sólidos precipitados e depois lavaram-se com éter dietílico. Secou-se o filtrado sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 345 g de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol na forma de um sólido branco.

Dissolveram-se 225 g de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol em 1100 ml de dimetilformamida, e adicionaram-se, em porções, 198 g de t-butóxido de potássio, com agitação. Após uma hora, adicionaram-se, gota a gota, 223 g de cloreto de benzilo durante 30 minutos, e durante a noite agitou-se. Adicionou-se o lote a 1500 ml de mistura de água/ gelo e efetuou-se a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Submeteu-se o produto bruto a destilação fracionada em vácuo elevado. Obtiveram-se 294 g de 8-benziloxi-1,4-dioxaespiro-[4,5]decano a 150°C e a uma pressão de cerca de 0,1 mbar.

Dissolveram-se 294 g de 8-benziloxi-1,4-dioxaespiro-[4,5]decano em 1400 ml de éter di-isopropílico, e adicionaram-se 580 ml de ácido clorídrico 4 molar. Após 20 horas de agitação, à temperatura ambiente, adicionaram-se 300 ml de água e 180 ml de solução saturada de cloreto de sódio, e agitou-se durante mais quatro horas. Separaram-se as fases, e neutralizou-se a fase aquosa com hidrogenocarbonato de sódio sólido e efetuou-se repetidamente a extração com éter di-isopropílico. Secaram-se as fases orgânicas combinadas em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. A destilação em vácuo elevado produziu 231 g de 4-benziloxiciclo-hexanona.

Agitou-se durante 65 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 130 ml de solução aquosa 7,9 molar de dimetilamina, 16 ml de metanol, 20,0 g de 4-benziloxiciclo-

-hexanona, 23,2 g de cloridrato de dimetilamina e 15,3 g de cianeto de potássio; efetuou-se a extração quatro vezes usando, de cada vez, 120 ml de éter dietílico, e concentraram-se os extratos combinados; adicionaram-se 100 ml de diclorometano ao resíduo, separaram-se as fases, e secaram-se as fases orgânicas em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 24,5 g de 4-benziloxi-1-dimetilaminociclo-hexanocarbonitrilo na forma de um óleo amarelado que solidificou lentamente.

Dissolveram-se 5,00 g de 4-benziloxi-1-dimetilaminociclo-hexanocarbonitrilo em 50 ml de tetra-hidrofurano e, enquanto arrefecia num banho de gelo, adicionaram-se, gota a gota, 19,4 ml de solução de cloreto de fenilmagnésio dois molar em tetra-hidrofurano, sob atmosfera de azoto. Após agitação durante a noite, enquanto aquecia à temperatura ambiente, efetuou-se novamente o arrefecimento num banho de gelo, e adicionaram-se 25 ml de solução de cloreto de amónia fria (20 por cento em peso). Separaram-se as fases e efetuou-se duas vezes a extração usando, de cada vez, 80 ml de éter dietílico, efetuou-se três vezes a extração das fases orgânicas combinadas usando, de cada vez, 60 ml de ácido clorídrico (5 por cento em peso), tornaram-se ligeiramente alcalinos (pH 8-9) os extratos ácidos combinados, com solução aquosa de amónia (25 por cento em peso), efetuou-se a extração três vezes usando, de cada vez, 80 ml de éter dietílico, e secaram-se os extratos orgânicos combinados em sulfato de sódio, e filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o óleo amarelo resultante (4,15 g), em sílica gel, com éter dietílico/ hexano (V:V = 1:1). Obtiveram-se 1,83 g de diastereoisómero apolar e 0,38 g de diastereoisómero polar de (4-benziloxi-1-fenil-ciclo-hexil)dimetilamina, respetivamente na forma de um sólido amarelo e de uma resina amarela. Dissolveram-se 1,48 g do diastereoisómero apolar em 11,8 ml de 2-butanona; adicionaram-se 47 μ l de água e 665 μ l de clorotrimetilsilano, e efetuou-se a agitação durante a noite. Separou-se por filtração o cloridrato precipitado, lavou-se com éter dietílico e secou-se sob um vácuo elevado. Obtiveram-se 1,55 g do cloridrato do diastereoisómero apolar de (4-benziloxi-1-fenil-ciclo-hexil)dimetilamina (Exemplo 1) na forma de um sólido branco. De modo análogo, obtiveram-se 300 mg do cloridrato correspondente (Exemplo 2) a partir de 379 mg do diastereoisómero polar.

Exemplos 3**Cloridrato de (1-benzil-4-benziloxi-ciclo-hexil)dimetilamina**

Dissolveram-se 4,00 g de 4-benziloxi-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo em 40 ml de tetra-hidrofurano, e adicionaram-se, gota a gota, 10,8 ml de solução dois molar de cloreto de benzilmagnésio em tetra-hidrofurano, sob atmosfera de azoto, enquanto arrefecia com banho de gelo. Após agitação durante a noite enquanto aquecia até à temperatura ambiente, arrefeceu-se novamente a mistura num banho de gelo, e adicionaram-se 20 ml de solução de cloreto de amónio frio (20 por cento em peso). Separaram-se as fases e efetuou-se a extração duas vezes usando de cada vez 60 ml de éter dietílico, efetuou-se a extração das fases orgânicas combinadas três vezes usando, de cada vez, 50 ml de ácido clorídrico (5 por cento em peso), tornaram-se ligeiramente alcalinos (pH 8-9) os extratos ácidos combinados, com solução aquosa de amónia (25 por cento em peso), e efetuou-se a extração três vezes usando, de cada vez, 60 ml de éter dietílico, e secaram-se os extratos orgânicos combinados em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o sólido amarelo resultante (3,85 g) em sílica gel com éter dietílico/ hexano (V:V = 1:1). Obtiveram-se 2,45 g de (1-benzil-4-benziloxiciclohexil)dimetilamina na forma de um sólido branco que, conforme se descreveu para o Exemplo 1, se converteu em 2,03 g do cloridrato correspondente (sólido branco) usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 4**[4-(2-Fluoro-benziloxi)-1-fenil-ciclo-hexil)dimetilamina**

A 200 g de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona adicionaram-se 200 ml de metanol, 1680 ml de solução aquosa de dimetilamina (40 por cento em peso), 303 g de cloridrato de dimetilamina e 200 g de cianeto de potássio, e procedeu-se a agitação durante cerca de 65 horas. Efetuou-se a extração, quatro vezes, da suspensão branca resultante usando 800 ml de éter, de cada vez, concentraram-se os extratos combinados, aceitou-se o resíduo em cerca de 500 ml de diclorometano e separaram-se as fases. Secou-se a fase de diclorometano em sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 265 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo na forma de um sólido branco.

Dissolveram-se 50,0 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo em 400 ml de tetra-hidrofurano de grau analítico; adicionaram-se, gota a gota, 216 ml de uma solução dois molar de cloreto de fenilmagnésio em tetra-hidrofurano disponível comercialmente sob atmosfera de azoto, enquanto procedia o arrefecimento com um banho de gelo, e efetuou-se a agitação durante a noite enquanto aquecia à temperatura ambiente. Para a transformação, adicionaram-se 200 ml de solução de cloreto de amônio arrefecida em gelo (20% em peso) com agitação, enquanto procedia o arrefecimento com um banho de gelo, e após 30 minutos separaram-se as fases. Efetuou-se, duas vezes, a extração da fase aquosa usando 250 ml de éter, de cada vez, e combinaram-se os extratos com a fase orgânica, lavaram-se com 200 ml de água seguida de 200 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 60,0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina.

Diluíram-se 165 ml de ácido clorídrico (32% em peso) com 100 ml de água; adicionaram-se 60,0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina a este ácido clorídrico a aproximadamente seis molar, e procedeu-se a agitação durante 24 horas. Lavou-se, três vezes, a mistura reacional usando 50 ml de éter dietílico de cada vez, tornou-se alcalina (pH > 10) com 100 ml de solução de hidróxido de sódio (32% em peso) e efetuou-se a extração, três vezes, usando 100 ml de diclorometano de cada vez. Combinaram-se os extratos, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 36,1 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanona.

Efetuoou-se a suspensão de 3,35 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanona em 25 ml de isopropanol; adicionaram-se 620 mg de boranato de sódio, com arrefecimento simultâneo num banho de gelo, e procedeu-se a agitação durante a noite enquanto aquecia à temperatura ambiente. Adicionaram-se, gota a gota, 6,5 ml de tampão de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) e concentrou-se a mistura. Aceitou-se o resíduo em 10 ml de água e 20 ml de éter dietílico e tornou-se alcalino com hidróxido de potássio. Separaram-se as fases e efetuou-se a extração, três vezes, usando 15 ml de éter dietílico de cada vez. Secaram-se as fases orgânicas combinadas em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 2,75 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanol.

Dissolveram-se 2,75 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,55 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 2,0 g de cloreto de 2-fluorobenzilo durante 30 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (3,41 g) em sílica gel com metanol/ acetato de etilo (V:V = 1:1). Obtiveram-se 580 mg de [4-(2-fluoro-benziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina na forma de um sólido branco que, conforme se descreveu para o Exemplo 1, se converteu em 370 mg do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 5

[1-Benzil-4-(3-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil)dimetilamina

Dissolveram-se 50,0 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo em 400 ml de tetra-hidrofurano de grau analítico; adicionaram-se, gota a gota, 214 ml de uma solução dois molar de cloreto de fenilmagnésio em tetra-hidrofurano disponível comercialmente sob atmosfera de azoto, enquanto procedia o arrefecimento com um banho de gelo, e efetuou-se a agitação durante a noite enquanto aquecia à temperatura ambiente. Para a transformação, adicionaram-se 200 ml de solução de cloreto de amónio arrefecida em gelo (20 por cento em peso) com agitação, enquanto procedia o arrefecimento com um banho de gelo, e após 30 minutos separaram-se as fases. Efetuou-se, duas vezes, a extração da fase aquosa usando 250 ml de éter de cada vez, e combinaram-se os extratos com a fase orgânica, lavaram-se com 200 ml de água seguida de 200 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 78,4 g de produto bruto, que consistia predominantemente em (8-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)dimetil-amina e se fez reagir ainda sem purificação adicional.

Diluíram-se 200 ml de ácido clorídrico (32% em peso) com 120 ml de água; adicionaram-se 78,4 g de (8-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-dimetil-amina a este ácido clorídrico a aproximadamente seis molar, e procedeu-se a agitação durante

24 horas. Lavou-se, três vezes, a mistura reacional usando 100 ml de éter dietílico de cada vez, tornou-se alcalina (pH > 10) com 100 ml de solução de hidróxido de sódio (32% em peso) enquanto arrefecia com um banho de gelo, e efetuou-se a extração, três vezes, usando 100 ml de diclorometano de cada vez. Combinaram-se os extratos, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 50,4 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanona.

Efetuoou-se a suspensão de 40,0 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanona em 250 ml de isopropanol; adicionaram-se 19,9 g de boranato de sódio, com arrefecimento simultâneo num banho de gelo, e procedeu-se a agitação durante a noite enquanto aquecia à temperatura ambiente. Adicionaram-se, gota a gota, 65 ml de tampão de fosfato (pH 7, Merck-Darmstadt) e concentrou-se a mistura. Aceitou-se o resíduo em água e diclorometano e tornou-se alcalino com hidróxido de potássio. Separaram-se as fases e efetuou-se a extração, três vezes, com diclorometano. Secaram-se as fases orgânicas combinadas em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 37,7 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanol.

Dissolveram-se 2,65 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,40 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 2,0 g de cloreto de 2-fluorobenzilo durante o decorrer de 30 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (3,69 g) em sílica gel com hexano/acetato de etilo (V:V = 1:1). Obtiveram-se 1,96 g de [1-benzil-4-(3-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil]dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 1,13 g do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona (sólido branco).

Exemplos 6

[1-Benzil-4-(2-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil]dimetilamina

Dissolveram-se 2,00 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,06 g

de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 1,36 g de cloreto de 3-fluorobenzilo durante o decorrer de 30 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (2,98 g) em sílica gel com hexano/acetato de etilo (V:V = 1:1). Obtiveram-se 913 mg de [1-benzil-4-(2-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil]dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 620 mg do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona (sólido branco).

Exemplos 7

[1-Benzil-4-(4-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil]dimetilamina

Dissolveram-se 2,00 g de 4-benzil-4-dimetilamino-ciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,06 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 1,36 g de cloreto de 4-fluoro-benzilo durante 30 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (2,78 g) em sílica gel com hexano/acetato de etilo (V:V = 1:1). Obtiveram-se 1,58 g de [1-benzil-4-(4-fluoro-benziloxi)-ciclo-hexil]-dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 890 mg do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona (sólido branco).

Exemplos 8

[4-(2-Fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina

Dissolveram-se 2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,13 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 1,45 g de cloreto de 2-fluorobenzilo durante o decorrer de 15 minutos. Após agitação, durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com

acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (2,61 g) em sílica gel com hexano/ éter dietílico (V:V = 1:1). Obtiveram-se 1,08 g de [4-(2-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 970 mg do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 9

[4-(3-Fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina

Dissolveram-se 2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,13 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 1,45 g de cloreto de 3-fluorobenzilo durante o decorrer de 15 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (2,71 g) em sílica gel com hexano/ éter dietílico (V:V = 1:1). Obtiveram-se 996 mg de [4-(3-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 720 mg do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 10

[4-(4-Fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetilamina

Dissolveram-se 2,00 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanol em 20 ml de dimetilformamida; adicionaram-se 1,13 g de t-butóxido de potássio e agitou-se durante 45 minutos, antes da adição, gota a gota, de 1,45 g de cloreto de 3-fluorobenzilo durante o decorrer de 15 minutos. Após agitação durante a noite, adicionou-se a mistura a 25 ml de água gelada e efetuou-se, repetidamente, a extração com acetato de etilo. Lavaram-se os extratos combinados com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (2,66 g) em sílica gel com hexano/ éter dietílico (V:V = 1:1). Obtiveram-se 1,02 g de [4-(4-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-

hexil]dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 1,05 g do cloridrato correspondente usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 11

(4-Benziloxi-1-tiofen-2-il-ciclo-hexil)dimetilamina, diastereoisómero apolar e polar

Dissolveram-se 4,67 g de 2-iodotiofeno em 20 ml de tetra-hidrofurano, e adicionaram-se, gota a gota, 7,26 ml de solução dois molar de cloreto de isopropilmagnésio em tetra-hidrofurano sob uma atmosfera de azoto, enquanto se arrefecia com um banho de gelo. Após uma hora, adicionaram-se gota a gota 2,50 g de 4-benziloxi-1-dimetilaminociclo-hexano-carbonitrilo dissolvidos em 10 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante a noite enquanto aquecia à temperatura ambiente, arrefeceu-se novamente a mistura num banho de gelo e adicionaram-se 25 ml de solução de cloreto de amónia fria (20% em peso). Separaram-se as fases e efetuou-se a extração, três vezes, usando 40 ml de éter dietílico de cada vez, e secaram-se as fases orgânicas combinadas em sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o produto bruto resultante (3,82 g) em sílica gel com éter dietílico. Obtiveram-se 1,59 g do diastereoisómero apolar e 260 mg do diastereoisómero polar de (4-benziloxi-1-tiofen-2-il-ciclo-hexil)dimetilamina e, conforme se descreveu para o Exemplo 1, converteram-se em 1,11 g (Exemplo 11) e 210 mg (Exemplo 12) dos cloridratos correspondentes usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Exemplos 13 & 14 de Referência

Cloridrato do éster de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilo do ácido (1H-Indol-3-il)-acético, diastereoisómero apolar e polar

Adicionaram-se 206 mg de diciclo-hexilcarbodi-imida e 12 mg de 4-dimetilaminopiridina, sob árgon e enquanto arrefecia com gelo, a 175 mg de ácido (1H-indol-3-il)-acético e 219 mg de 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexanol (mistura de diastereoisómeros, de forma análoga ao Exemplo 4) numa mistura de 5 ml de diclorometano seco e 5 ml de THF seco, e agitou-se durante a noite. Separou-se por filtração o sólido resultante e lavou-se com uma pequena quantidade de éter dietílico. Concentrou-se o filtrado resultante e agitou-se o

resíduo durante cinco minutos com uma mistura de solução dois molar de hidrogenocarbonato de sódio e de acetato de etilo de 10 ml de cada. Separaram-se as fases, efetuou-se, três vezes, a extração da fase aquosa usando 10 ml de acetato de etilo de cada vez, e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com 10 ml de água, secaram-se em sulfato de sódio e concentraram-se. O resíduo obtido era uma mistura dos dois ésteres diastereoisómeros possíveis, que se separaram por cromatografia em sílica gel com metanol. Obtiveram-se 60 mg do diastereoisómero apolar e 108 mg do diastereoisómero polar na forma de óleos incolores que, conforme se descreveu para o Exemplo 1, se converteram em 65 mg (Exemplo 13) e 118 mg (Exemplo 14) dos cloridratos correspondentes usando clorotrimetilsilano e água em 2-butanona.

Medição da ligação ao ORL1

Investigaram-se os derivados de 4-aminociclo-hexanol de fórmula geral I num teste de ligação ao recetor com ^3H -nociceptina/orfanina FQ com membranas de células de CHO-ORL1 recombinantes. Conduziu-se este sistema de teste em conformidade com o método descrito por Ardati *et al.* (Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824). Nestas experiências, a concentração de ^3H -nociceptina/ orfanina FQ foi 0,5 nM. Efetuaram-se os testes de ligação, em cada caso, com 20 μg de proteína da membrana por 200 μl de lote em Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM e EDTA 1 mM. Determinou-se a ligação ao recetor ORL1 usando, em cada caso, 1 mg de contas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por incubação do lote durante uma hora à temperatura ambiente e subsequente medição num contador de cintilação Trilux (Wallac, Finlândia). A afinidade é fornecida na forma do valor de K_i .

Determinou-se a afinidade para o recetor ORL1 de cada um dos compostos dos Exemplos 1 a 5, em conformidade com as investigações moleculares farmacológicas indicadas. No Quadro 1 apresentam-se os valores de K_i correspondentes

Teste de analgesia no teste de tail flick em ratinhos

Colocaram-se ratinhos individualmente em gaiolas de teste e expôs-se a base da cauda ao feixe de calor focado de uma lâmpada elétrica (*tail-flick* tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Regulou-se a intensidade da lâmpada de modo a que

o tempo desde o acender da lâmpada até ao súbito afastamento da cauda (latência de dor) em ratinhos não tratados fosse de 3 a 5 segundos. Antes da administração das soluções compreendendo o composto em conformidade com o invento ou das soluções particulares de comparação, testaram-se previamente os ratinhos no decorrer de cinco minutos e calculou-se a média dessas medições como a média pré-teste.

Administraram-se então, intravenosamente, as soluções do composto de fórmula geral I em conformidade com o invento e as soluções de comparação. Efetuou-se a medição da dor em cada caso 10, 20, 40 e 60 minutos a seguir à administração intravenosa. Determinou-se a atividade analgésica como o aumento na latência de dor (% do efeito antinocepsivo máximo possível) em conformidade com a seguinte fórmula:

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

onde o tempo T_0 é a latência antes da administração, o tempo T_1 é a latência após a administração da combinação do componente ativo e o tempo T_2 é o tempo de exposição máximo (12 segundos).

Quadro 1:

Exemplo	K_i (μM) Teste de ligação a ORL1	Atividade Antinociceptiva no teste do tail flick como percentagem em relação ao grupo de controlo*
1	0,09	74 (1)
2	0,40	
3	0,10	96 (1)
4	0,20	53 (1)
5	0,10	92 (1)
6	0,40	68 (1)
7	0,20	79 (1)
8	0,10	46 (1)
9	0,03	98 (1)
10	0,04	96 (1)
11	0,009	100 (10)
12	0,25	
13 [†]	0,003	
14 [†]	0,09	

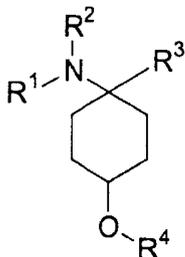
[†]: exemplos de referência

*: a dosagem em mg/kg no caso de administração intravenosa é apresentada entre parenteses em cada caso.

Solução parentérica de um derivado de 4-aminociclohexanol substituído de acordo com o invento

Dissolveram-se 38 g de um dos derivados de 4-aminociclohexanol substituído em conformidade com o invento, neste caso em conformidade com o Exemplo 11, à temperatura ambiente, num litro de água destinada a injeção e depois ajustou-se até às condições isotónicas adicionando glicose anidra para injeção.

Lisboa, 2012-07-19

REIVINDICAÇÕES**1.** 4-aminociclo-hexanóis substituídos de fórmula geral I

I

onde

R^1 é selecionado de H; alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; onde R^1 e R^2 não podem ser ambos H;

R^2 é selecionado de H; alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

R^3 é selecionado de alquilo C_{1-8} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou não saturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou cicloalquilo C_{3-8} ligados via uma ponte de alquilo C_{1-3} , em cada caso, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou heterociclilo ligado via uma ponte de alquilo C_{1-3} , saturado ou não saturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído.

R^4 é selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; ou $-R^8-L-R^9$;

onde R^6 é selecionado de:

H; alquilo C_{1-8} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou $C(O)O-R^{10}$;

onde R^{10} é selecionado de:

alquilo C_{1-7} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde R^7 é selecionado de:

H; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde R^8 é selecionado de:

cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou não saturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde L é selecionado de:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ ou $-S(O)_2-$,

onde R^9 é selecionado de:

H; alquilo C_{1-8} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado,

mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

onde o termo "substituído" em relação a alquilo e cicloalquilo denota a substituição de um radical hidrogénio por F, Cl, Br, I, NH₂, SH ou OH, onde radicais "poli-substituídos" se devem entender como significado de que a substituição ocorre várias vezes com os mesmos ou diferentes substituintes, em diferentes átomos e nos mesmos átomos;

onde o termo "substituído" em relação a arilo e heteroarilo significa a substituição do arilo ou do heteroarilo por R²³, OR²³, um halogénio, um CF₃, um CN, um NO₂, um NR²⁴R²⁵, um alquilo C₁₋₆ (saturado), um alcoxi C₁₋₆, um cicloalcoxi C₃₋₈, um cicloalquilo C₃₋₈ ou um alquileno C₂₋₆;

onde

o radical R²³ representa H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo ou heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo,

os radicais R²⁴ e R²⁵, idênticos ou diferentes, representam H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo, um radical heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo,

ou os radicais R²⁴ e R²⁵, juntos, representam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆, e

o radical R²⁶ representa H, um radical alquilo C₁₋₁₀, um radical arilo ou um radical heteroarilo ou um radical arilo ou heteroarilo ligado via um grupo alquileno C₁₋₃, onde esses radicais arilo e heteroarilo não podem estar eles próprios substituídos por radicais arilo ou heteroarilo;

na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, de misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos.

2. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 1, que se caracterizam por R^1 e R^2 representarem metilo.

3. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 1, que se caracterizam por R^3 ser selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; heterociclilo, saturado ou insaturado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou cicloalquilo C_{3-8} ligado via uma ponte alquilo C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou heterociclilo ligado via uma ponte alquilo C_{1-3} , saturado ou insaturado, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

4. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 1, que se caracterizam por:

R^4 ser selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , arilo ou heteroarilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído; ou $-R^8-L-R^9$,

5. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 4, que se caracterizam por:

R^8 ser selecionado de:

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

L ser selecionado de:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ ou $-S(O)_2$,

e/ou R^9 ser selecionado de:

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,

indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,2,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

6. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 1, que se caracterizam por:

R^4 ser selecionado de $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$.

7. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com a reivindicação 6, que se caracterizam por:

R^6 ser selecionado de:

H, alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$

onde R^{10} é selecionado de alquilo C_{1-4} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído;

8. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 7, que se caracterizam por:

R^7 ser selecionado de cicloalquilo C_{3-8} , arilo ou heteroarilo, em cada caso não substituído ou mono-substituído ou poli-substituído;

9. 4-Aminociclo-hexanóis substituídos de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, que se caracterizam por serem selecionados do seguinte grupo:

- *trans*-(4-benziloxi-1-fenilciclo-hexil)dimetilamina
- *cis*-(4-benziloxi-1-fenilciclo-hexil)dimetilamina
- *trans*-(1-benzil-4-benziloxiciclo-hexil)dimetilamina
- *cis*-(1-benzil-4-benziloxiciclo-hexil)dimetilamina
- *trans*-[4-benziloxi-1-(2-metilbenzil)ciclo-hexil]dimetilamina

- *cis*-[4-benziloxi-1-(2-metilbenzil)ciclo-hexil]dimetil-amina
- *cis*-[4-(2-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-amina
- *cis*-[1-benzil-4-(3-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-amina
- *cis*-[1-benzil-4-(2-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-amina
- *cis*-[1-benzil-4-(4-fluorobenziloxi)ciclo-hexil]dimetil-amina
- *trans*-[4-(2-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-amina
- *trans*-[4-(3-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-amina
- *trans*-[4-(4-fluorobenziloxi)-1-fenilciclo-hexil]dimetil-amina
- *trans*-[4-(4-fluorobenziloxi)-1-fenetilciclo-hexil]-dimetilamina
- *trans*-[4-(3-fluorobenziloxi)-1-fenetilciclohexil]-dimetilamina,

na forma dos seus racematos, dos seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos.

10. Medicamento compreendendo pelo menos um 4-aminociclo-hexanol substituído de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na forma do seu racemato, os seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos.

11. Medicamento de acordo a reivindicação 10, que se caracteriza por o medicamento compreender também um opióide em adição a pelo menos um 4-aminociclo-hexanol substituído.

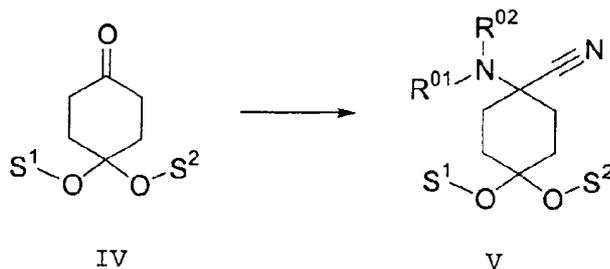
12. Utilização de um 4-aminociclo-hexanol substituído de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 na forma do seu racemato, os seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos

seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, na preparação de um medicamento para o tratamento de dor.

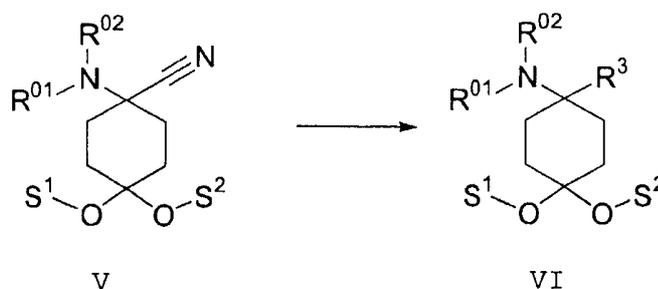
13. Utilização de um 4-aminociclo-hexanol substituído de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 na forma dos seus racematos, os seus enantiómeros ou diastereoisómeros puros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros em qualquer razão de mistura; na forma preparada ou na forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, ou na forma dos seus solvatos, na preparação de um medicamento para o tratamento de ansiedade, stress e síndromes associados ao stress, depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, dificuldades de aprendizagem e de memória (como agente nootrópico), sintomas de privação, abuso e/ou dependência de álcool e/ou drogas e/ou medicamentos, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, acufeno, prurido, enxaqueca, deficiência auditiva, deficiente motilidade intestinal, ingestão alimentar deficiente, anorexia, obesidade, distúrbios de locomoção, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para coadministração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou antinatriurese e/ou ansiólise.

14. Processo para a preparação de um 4-aminociclo-hexanol substituído de acordo com a reivindicação 1, compreendendo os seguintes passos:

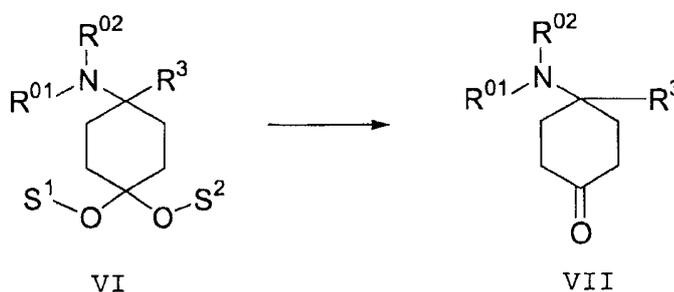
a. Reação de uma ciclo-hexano-1,4-diona, protegida com os grupos S^1 e S^2 , em conformidade com a fórmula IV, com um cianeto, na presença de um composto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ para originar um derivado 1-amino-4-oxo-ciclo-hexanocarbonitrilo substituído em N, protegido, em conformidade com a fórmula V;



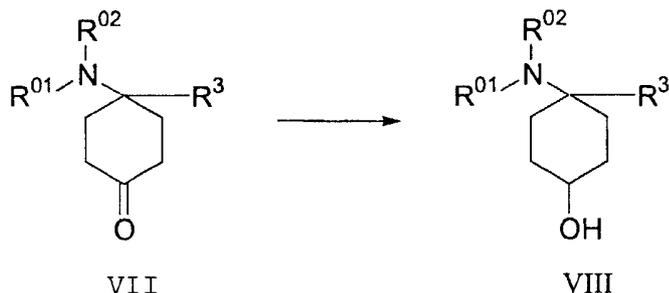
- b. Reação do aminonitrilo em conformidade com a fórmula V com reagentes organometálicos, de preferência reagentes de Grignard ou organolítio, da fórmula metal-R³, para que se forme um composto em conformidade com a fórmula VI;



- c. Separam-se os grupos protetores S¹ e S² no composto em conformidade com a fórmula VI, para que se forme um derivado de 4-aminociclo-hexanona substituída na posição 4 em conformidade com a fórmula VII;



- d. Reação do derivado de 4-aminociclo-hexanona substituída na posição 4 em conformidade com a fórmula VII com um agente de redução como, por exemplo, borohidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de di-isobutilalumínio, um complexo análogo destes compostos, a temperaturas de -70°C a +110°C, ou com catálise com um metal nobre com hidrogénio, para produzir um derivado de 4-aminociclo-hexanol em conformidade com a fórmula VIII;

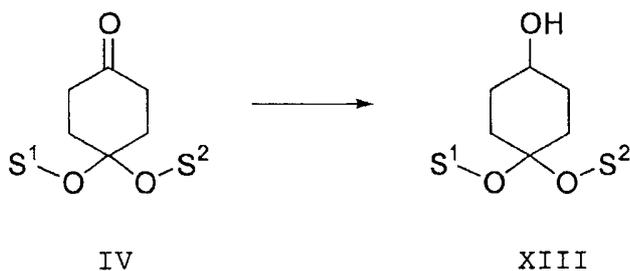


e. A seguir, reação do derivado de 4-aminociclo-hexanol substituído na posição 4 em conformidade com a fórmula VIII na presença de uma base inorgânica, organometálica ou orgânica com um brometo, cloreto, iodeto ou triflato de alquilo, acilo ou arilo, com um alceno, ácido de alquilo ou composto aromático R^4X provido de um grupo rejeitado diferente X para originar um composto em conformidade com a fórmula I, onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como os definidos na reivindicação 1 e

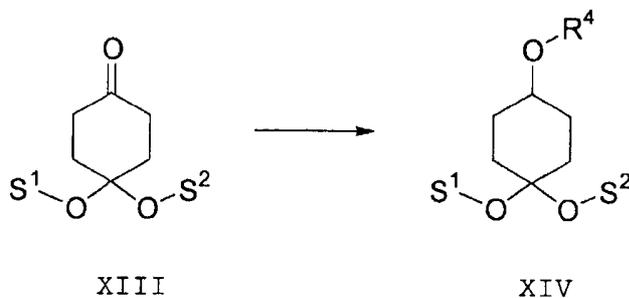
R^{01} e R^{02} são selecionados independentemente um do outro de H; H provido de um grupo protetor; alquilo C_{1-8} ou cicloalquilo C_{3-8} , em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquileno C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído.

15. Processo alternativo para a preparação de um 4-aminociclo-hexanol substituído de acordo com a reivindicação 1, compreendendo os seguintes passos:

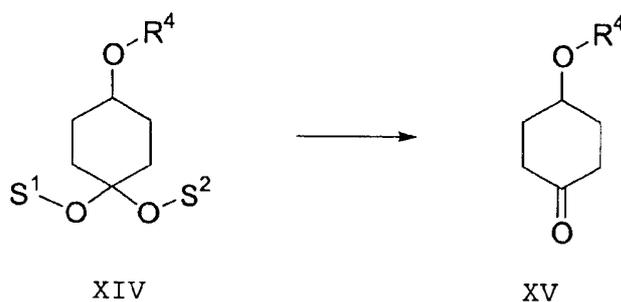
a. Reação de uma ciclo-hexano-1,4-diona, protegida com os grupos S^1 e S^2 , em conformidade com a fórmula IV, com um agente de redução como, por exemplo, boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de di-isobutilalumínio, um complexo análogo destes compostos, a temperaturas de -70°C a $+110^\circ\text{C}$, ou com catálise com um metal nobre com hidrogénio, para produzir um derivado 4-hidroxíciclo-hexanona protegido em conformidade com a fórmula XIII;



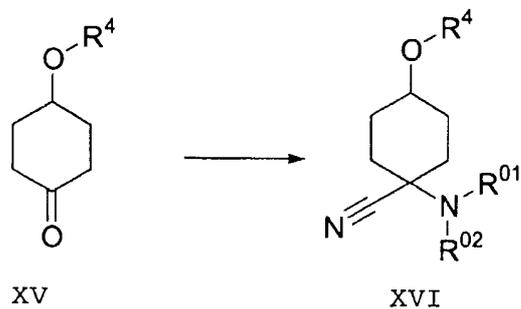
- b. Que a seguir se faz reagir na presença de uma base inorgânica, organometálica ou orgânica com um brometo, cloreto, iodeto ou triflato de alquilo ou arilo ou com um alcano ou composto aromático R^4X provido de um grupo rejeitado diferente X para originar um composto em conformidade com a fórmula XIV;



- c. Separam-se os grupos protetores S^1 e S^2 no composto em conformidade com a fórmula XIV, para que se forme um composto em conformidade com a fórmula XV;



- d. Reação do composto de fórmula XV com cianeto na presença de um composto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ para originar um derivado α -aminonitrilo de fórmula XVI;



e. Reação do derivado α -aminonitrilo de fórmula XVI com reagentes organometálicos da fórmula metal- R^3 , para formar um composto em conformidade com a fórmula I; onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são definidos na reivindicação 1

e

R^{01} e R^{02} são selecionados independentemente um do outro de H; H provido de um grupo protetor; alquilo C_{1-8} ou cicloalquilo C_{3-8} , em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado *via* alquileno C_{1-3} , em cada caso mono-substituído ou poli-substituído ou não substituído.

Lisboa, 2012-07-19