

121

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 01000528 000000001 Folios 13
Fecha (Año) 2001-01-01 10 00 00
Tramite 002 PATENTE D 1 REGISTRO 329 COMPLETO
Dependencia 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re P1 GRUNENTHAL GmbH Solicitud de Patente de Invencion para
"DERIVADOS DE AMINOMETIL-FENIL CICLOHEXANO
SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, SU
USO PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS Y
MEDICAMENTOS CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS" Clase
C 08 Expediente numero 01-000 528

1 Me refiero a mi solicitud de 4 de Enero de 2001

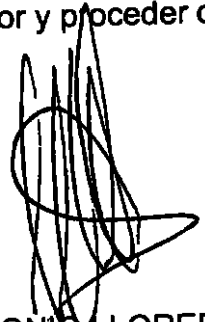
2 Anexos me permito presentar a usted

(1) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana numero 10000312 5 de 5 de Enero de 2000 junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento y

(2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traduccion de la legalizaciones de la solicitud alemana numero 10000312 5 de 5 de Enero de 2000

3 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente


JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

126
122

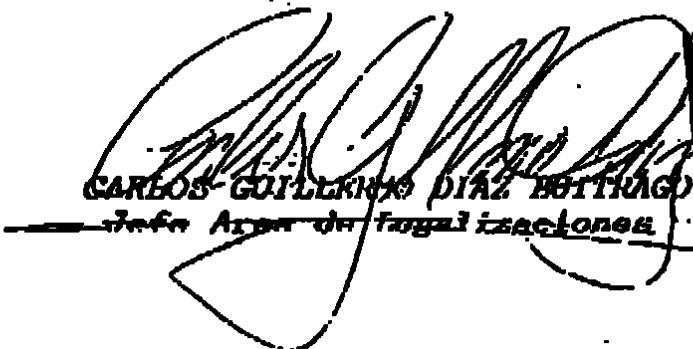
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

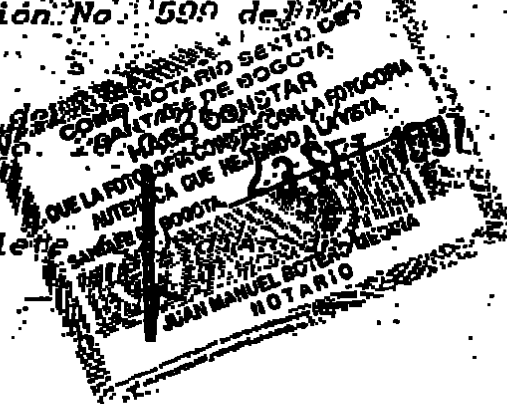
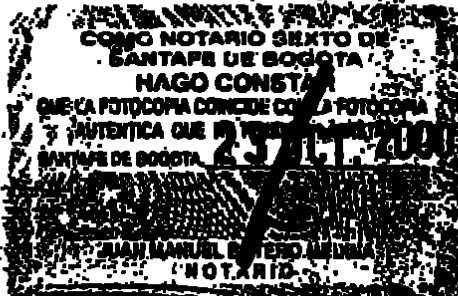
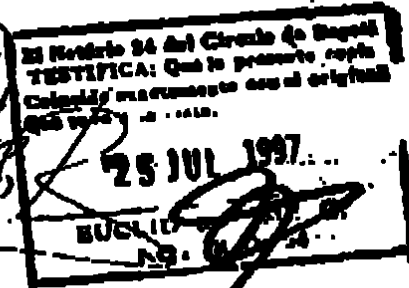
CERTIFICA

Que al revisar los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRERA como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 de 10 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRERA quien se identificó con cédula de extranjería No. 28545 expedida en Bogotá.

Dada en Santafe de Bogotá, D.C., a los veintisiete días de febrero de 1997.


CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTTRIGO
Jefe Area de Legalizaciones



Grünenthal
01.000.528
RF
123

TRADUCCION OFICIAL No. 8095

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 100 00 312.5, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente: 100 00 312.5
Fecha solicitud 5 de enero 2000
Solicitante/titular Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación: Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona
IPC: C 07 C 225/18

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

Munich, 1 de diciembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Jerofsky

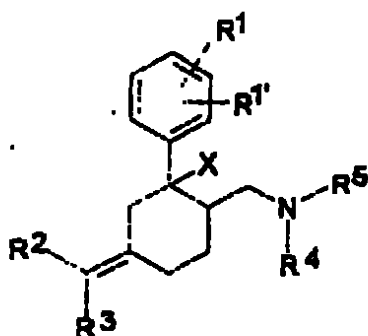
100 00 312.5 - CR 947

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

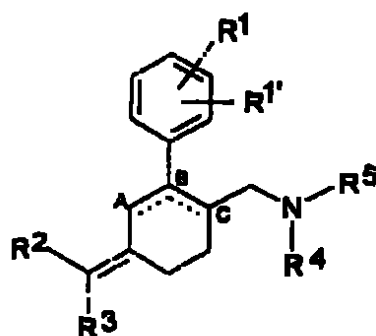
Resolución No.509 Minjusticia

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos de la fórmula general I o Ia, también en forma de sus diastereómeros así como sus bases libres o una sal formada con un ácido fisiológicamente, tolerable, particularmente el clorhidrato



I



Ia

en las cuales

R^1 y $R^{1'}$ independientes entre sí están elegidos del grupo que comprende H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, F, Cl, Br, I, $NR^6R^{6'}$, NO_2 , CN, OR^6 , SR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)R^6$ o $C(O)NR^6R^{6'}$, estando elegidos R^6 y $R^{6'}$ del grupo que comprende

H; C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_1 - C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en donde un átomo de carbono

en el ciclo está sustituido por N, S u O; alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido o,

R¹ y R^{1'} en conjunto forman el radical -CH=CH-CH=CH-, y el sistema de naftilo resultante puede estar mono o polisustituido.

X representa

H, F, Cl, Br, I, CF₃, OS(O₂)C₆H₄-pCH₃, OR⁷ u OC(O)R⁷, estando elegido

R⁷ del grupo que comprende H; C₁ - C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o poli o monosustituido o un heterociclo correspondiente en el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O; alquilarilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido o,

cuando el compuesto carece de X, según la fórmula Ia existe una doble ligadura entre el átomo de carbono A y el átomo de carbono o entre el átomo de carbono B y el átomo de carbono C,

130
126

R⁴ y R⁵ independientes entre sí representan

H, C₁-C₁₀-alquilo; C₂-C₁₀-alquelino o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de carbono en el ciclo está sustituidos por N, S u O; alquilarilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido o

R⁴ y R⁵ conjuntamente forman C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de carbono en el ciclo está sustituidos por S, O o NR⁸, estando elegido

R⁸ del grupo que comprende H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquelino o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituidos, y

R² y R³ independientes entre sí representan

R⁹ o YR⁹ en donde Y representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquelino o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, estando elegido R⁹ del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₈-alquilo, C₂-C₈-alquenilo, o C₂-C₈-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

131
127

C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹⁰, estando elegido R¹⁰ del grupo que comprende H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituido;
OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)OR¹¹, OC(S)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(S)R¹¹, C(S)OR¹¹, SR¹¹, S(O)R¹¹, S(O₂)R¹¹, estando elegido R¹¹ del grupo que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente, en donde un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹², estando elegido R¹² del grupo que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴ o S(O₂)NR¹³R¹⁴, estando elegidos R¹³ y R¹⁴ independientemente entre si del grupo que comprende

132
128

H, O; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, C₂-C₁₈-alquinilo, ramificado o no ramificados, no sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en el cual un átomo de carbono en el ciclo esta sustituido por S, O o NR¹⁵, estando elegido R¹⁵ del grupo que comprende

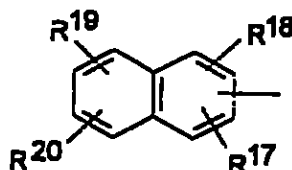
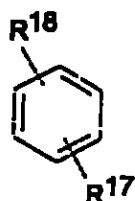
H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido;

arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, o R¹³ y R¹⁴ en conjunto forman un C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el cual un átomo de carbono en el ciclo esta sustituido por S, O o NR¹⁶, estando elegido R¹⁶ del grupo que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o

alquilarilo, arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos, particularmente

133
129



o.

estando elegidos R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ independientemente entre si del grupo que comprende

R²¹ o ZR²¹ en donde Z representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido y estando elegido R²¹ del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₈-alquilo, C₂-C₈-alquenilo, o C₂-C₈-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en un átomo de carbono en el ciclo esta sustituido por S, O o NR²², estando elegido R²² del grupo que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; alquilarilo, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

139
130

OR²³, OC(O)R²³, OC(O)OR²³, OC(S)R²³, C(O)R²³, C(O)OR²³,
C(S)R²³, C(S)OR²³, SR²³, S(O)R²³ o S(O₂)R²³, estando
elegido R²³ del grupo que comprende

H, C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, o C₂-C₁₈-
alquinilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₇-
cicloalquilo, saturado o no saturado, no
sustituido o mono o polisustituido; o un
heterociclo correspondiente en donde un átomo de
carbono en el ciclo está sustituido por S, O o
NR²⁴ estando elegido

R²⁴ del grupo que comprende H, C₁-C₁₀-
alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo,
ramificado o no ramificado, no sustituido o
mono o polisustituido,

alquilarilo, saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituido, arilo o
heteroarilo no sustituido o mono o
polisustituido;

NR²⁵R²⁶, NR²⁵C(O)R²⁶, C(O)NR²⁵R²⁶ o S(O₂)NR²⁵R²⁶, estando
elegido R²⁵ y R²⁶ independientemente entre sí del grupo que
comprende

H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-alquinilo,
ramificado o no ramificado, o no sustituido o
mono o polisustituidos; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado

135
B1

o insaturado, no sustituido o poli o monosustituido
o un heterociclo correspondiente en el cual un
átomo de carbono en el ciclo está sustituido por
S, O, o NR²⁷, estando elegido R²⁷ del grupo que
comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-
alquinilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido;

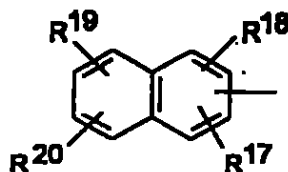
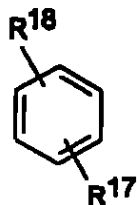
alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o
poli o monosustituido; arilo o heteroarilo no
sustituido o mono o polisustituido; o

R²⁵ y R²⁶ conjuntamente forman un C₃-C₇-cicloalquilo, saturado
o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido o un
heterociclo correspondiente en donde un átomo de carbono en
el ciclo está sustituido por S, O o NR²⁸, estando NR²⁷
elegido del grupo que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-
alquinilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido;

2.- Derivados de amino-fenil-ciclohexanona
sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS
porque R² y R³ tienen significados distintos y/o R³ = H,
y R¹, R^{1'}, R², R⁴, R⁵ y X tienen uno de los significado
indicados en las reivindicaciones precedentes.

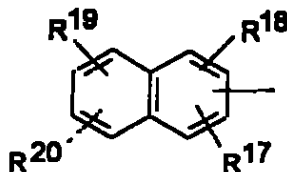
3.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R^2 está elegido del grupo que comprende



o.

en donde R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} , así como R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

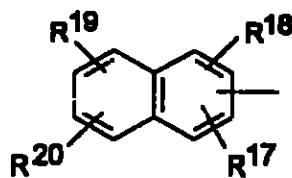
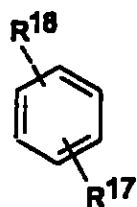
4.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R^2 representa



y R^{19} y R^{20} representan H, mientras que R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X, así como R^{17} y R^{18} tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

5.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R^2 está elegido del grupo que comprende

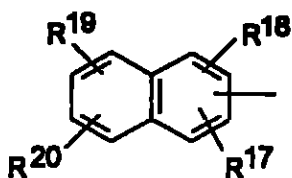
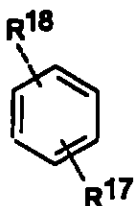
LUZ ARRIAGA DE HARBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 569 M. Int. 2012



o

R^{17} y R^{18} tienen el significado distinto y/o $R^{18} = R^{21}$ con R^{21} elegido del grupo que comprende H, F, Cl, Br, I, CF_3 u OR^{23} con $R^{23} = H$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o isobutilo, y R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y X, así como R^{17} , R^{19} y R^{20} tienen los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

6.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^2 está elegido del grupo que comprende



o

donde R^{17} está elegido entre

R^{21} , que representa H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$ o $C(O)OR^{23}$, preferiblemente H, F, Cl, $C(O)OR^{23}$, estando elegido R^{23} del grupo que comprende

H; C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_8 -alquenilo o C_2-C_8 -alquinilo, particularmente C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.589 Minjusticia

ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, particularmente H, CH₃, C₂H₅ o isobutilo;

C(O)NR²⁵R²⁶, estando elegidos R²⁵ y R²⁶ independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O; C₁-C₈-alquilo, particularmente C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente C₂H₅;

o ZR²¹ con Z = CH₂ o C₂H₄, estando elegido R²¹ del grupo que comprende

OR²³, OC(O)R²³, C(O)R²³, o C(O)OR²³, particularmente OR²³, estando elegido R²³ del grupo que comprende H; C₁-C₆-alquilo, C₂-C₈-alquenilo o C₂-C₈-alquinilo, particularmente C₁-C₄ alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente H;

C(O)NR²⁵R²⁶, estando elegidos R²⁵ y R²⁶ independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O, C₁-C₁₈-alquilo, particularmente C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente

H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo;

y R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X así como R^{18} , R^{19} y R^{20} tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

7.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADOS porque R^1 está elegido del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , SCH_3 u OR^6 , preferiblemente OR^6 , estando elegido R^6 del grupo que comprende

H; C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H o CH_3 ;

y/o $R^{1'}$ está elegido del grupo que comprende

H, F, Cl, SCH_3 u OCH_3 , preferiblemente H,

y/o X está elegido del grupo que comprende

H, F, Br, I, Cl, OR^7 , preferiblemente H, F, Cl, OR^7 , con $R^7 = H$ o CH_3 , preferiblemente H;

o

cuando el compuesto carece de X, según la fórmula Ia está formada una doble ligadura entre los átomos de carbono A y B o entre los átomos de carbono B y C; y/o

R^4 y R^5 independientemente entre sí están elegidos del grupo que comprende C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CH_3 ,

136 19C

mientras R^2 y R^3 tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

8.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexano según una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADOS porque están elegidos del grupo que comprende

rac-cis-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-trans-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-trans-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-cis-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

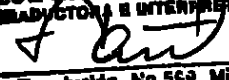
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 969 Minjusticia

137 140

Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-
2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-
2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo,
Z-3-[-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-2-fluoro-benzoato de etilo,
Acido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoico,
Acido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoico,
E-(3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-fenil)-metanol,
Acido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,
Acido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,
rac-trans-E-[3-(2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-
benciliden)-ciclohexil)-fenol,
rac-trans-E-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-
fenol,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de ter-butilo,
E-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-
ciclohex-1-enil]-fenol,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.569 Minjusticia

138 142

rac-trans-Z-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-
fenol,

Z-3-[2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden-
ciclohex-1-enil)]-fenol,

Z-(3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-fenil)-metanol,

Acido *rac-cis-E-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-*
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

Acido *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-*
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de ter-butilo,

rac-trans-E-[3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-fenil)-metanol],

rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de etilo,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,

rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de etilo,

Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,

LUZ ARRIAGA DE KERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

139 KT3

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-3-
enilidenmetil]-benzoato de metilo,
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de metilo,
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de isobutilo,
Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-
ciclohex-1-enil]-fenol,
Z-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
E-[4-(4-fluoro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
Z-[4-(4-fluoro-benciliden)-2-(metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
E-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden)-ciclohex-1-
enil]-fenol,
Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden)-ciclohex-1-
enil]-fenol,
E-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,

LUZ ARRIAGA DE HEABER
TRADUCTORA E INTERPRETE JURICAL

Resolución No. 569 Minjusticia

E-3-[3-(4-cloro-benciliden)-6-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil]-fenol,

Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

Acido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico,

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

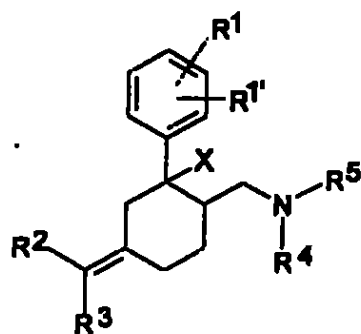
Acido rac-trans-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

Acido rac-trans-E-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

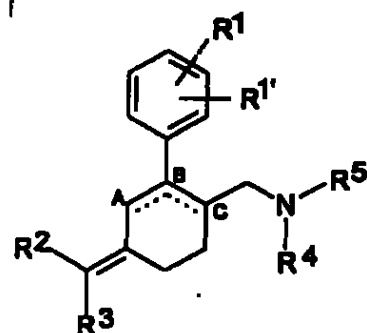
así como sus sales, particularmente clorhidratos.

9.- Procedimiento de preparación de derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula general I o Ia,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No. 599 Minjusticia

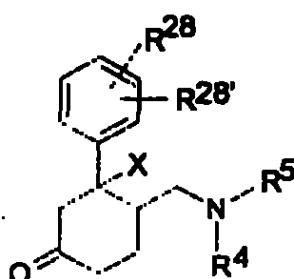


I

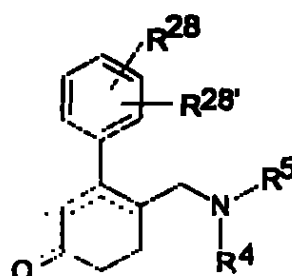


Ia

en las cuales R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque ciclohexanonas de las fórmulas II o IIa



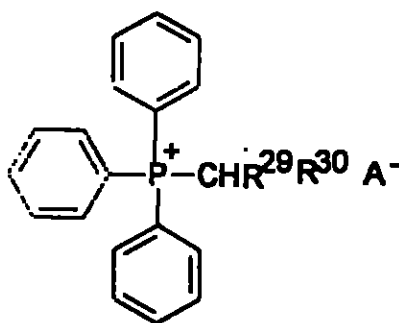
II



IIa

en que R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, y R^{28} tiene uno de los significados indicados en la reivindicación 1 para R^1 y R^{28} o uno de los significados indicados en la reivindicación 1 para $R^{1'}$ se hacen reaccionar en una reacción de Wittig en un solvente orgánico en presencia de una base con sales de alquiltrifenilfosfonio de la fórmula III

LUZ ARRIAGA DE VERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia



III

en donde A representa cloruro o bromuro e independientemente entre sí R^{29} tiene uno de los significados indicados para R^2 y R^{30} tiene uno de los significados indicados para R^3 en la reivindicación 1.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque el solvente orgánico es benceno, tolueno o un hidrocarburo clorado y/o como base se utiliza butilato terciario de potasio o hidruro de sodio, y/o la temperatura de reacción, particularmente durante la reacción de Wittig se mantiene entre 50°C y 90°C .

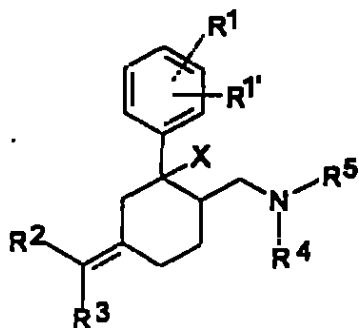
11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 o 10, CARACTERIZADO porque en R^{28} y/o $\text{R}^{28'}$ según la fórmula III, al menos un grupo OH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH_2 es sustituido por un grupo NO_2 y después de finalizada la reacción de Wittig al menos un grupo $\text{OSi}(\text{ph})_2\text{ter-butilo}$ es desdoblado con fluoruro de

143

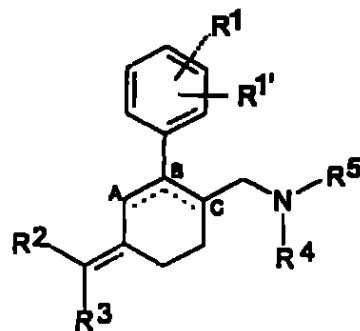
tetrabutilo en tetrahidrofurano y/o al menos un grupo p-metoxibencilo es desdoblado con una metalamina, preferiblemente sodioamina y/o al menos un grupo NO₂ es reducido a NH₂.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADO porque después de la reacción de Wittig un producto del procedimiento con al menos un grupo C(O)OCH₃, OC(O)OCH₃ y/o C(S)OCH₃ es saponificado con solución de KOH o NaOH en metanol a 40°C a 60°C.

13.- Medicamento que contiene como sustancia activa al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula I o Ia,



I



Ia

en que R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de diastereómeros o enantiómeros, así como su base libre o una sal formada con ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato

144

14.- Medicamento según la reivindicación 13 que contiene como sustancia activa al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano elegido del grupo que comprende

rac-cis-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-trans-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-trans-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-cis-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina,

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo,

Z-3-[-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-2-fluoro-benzoato de etilo,

Acido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico,

Acido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico,

E-[3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-fenil]-metanol,

Acido *rac-trans*-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

Acido *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

rac-trans-E-[3-(2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohexil)-fenol,

rac-trans-E-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,

E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de ter-butilo,

E-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol,

rac-trans-Z-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.598 Minjusticia

146 130

2-3-[2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden-
ciclohex-1-enil)]-fenol,
2-{3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-fenil}-metanol,
Acido *rac-cis-E-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-*
ciclohexilidenmetil]-benzoico,
Acido *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-*
ciclohexilidenmetil]-benzoico,
rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de ter-butilo,
rac-trans-E-[3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil)-fenil]-metanol),
rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de etilo,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de etilo,
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.699 Minjuecia

14X 13T

rac-trans-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,
E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-3-
enilidenmetil]-benzoato de metilo,
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de metilo,
Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilidenmetil]-benzoato de isobutilo,
Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-
ciclohex-1-enil]-fenol,
Z-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
E-[4-(4-fluoro-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
Z-[4-(4-fluoro-benciliden)-2-(metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
E-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden)-ciclohex-1-
enil]-fenol,
Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden)-ciclohex-1-
enil]-fenol,
E-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-
enilmetil]-dimetil-amina,
E-3-[3-(4-cloro-benciliden)-6-dimetilaminometil-ciclohex-1-
enil]-fenol,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.589 Minjusticia

2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo,

Acido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico,

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

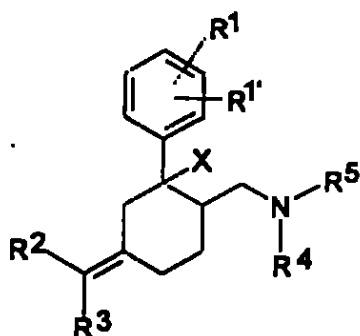
rac-cis-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,

Acido rac-trans-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

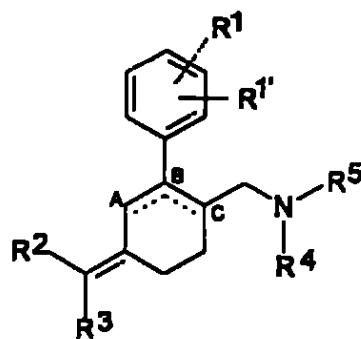
Acido rac-trans-E-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

así como sus sales, particularmente clorhidratos.

15.- Uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido en las fórmulas generales I o Ia



I



Ia

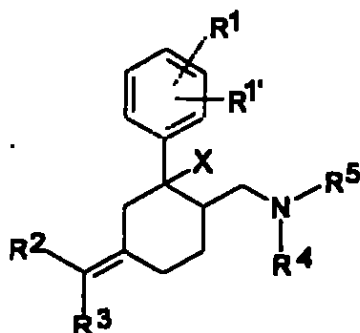
en que R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.508 Minjusticia

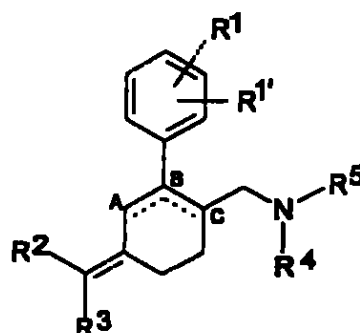
149 133

diastereómeros o enantiómeros así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

16.- Uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula general I o Ia



I



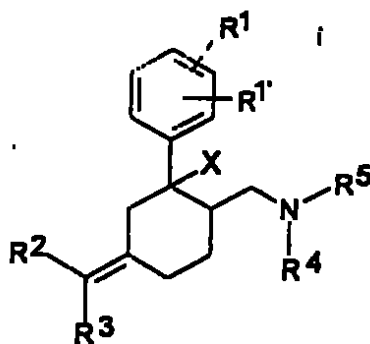
Ia

en que R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus diastereómeros o enantiómeros, así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente clorhidrato para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea.

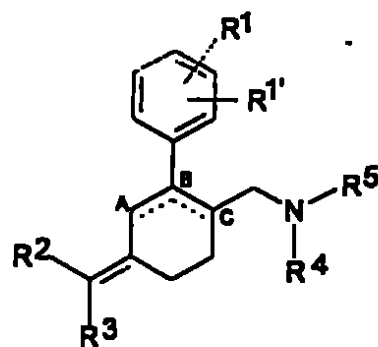
17.- Uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula general I o Ia

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

150.134



I



Ia

en que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus diastereómeros o enantiómeros, así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable particularmente el clorhidrato para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades psíquicas y/o epilepsia.

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

Bogotá, 14 de enero 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 638 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 00 312.5

Anmeldetag: 5. Januar 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexan-
derivate

IPC: C 07 C 225/18

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung. }**

München, den 1. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Profsky

152 136

5 **Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**
 (eigenes Zeichen G 2921)

Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate

10

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

15

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

20

25

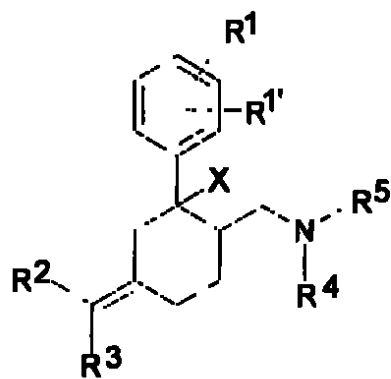
Klassische Opiode wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen

30

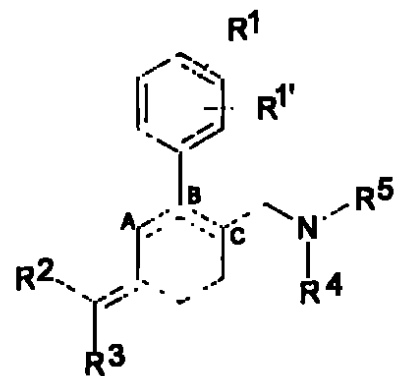
Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem zeigen

sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, eine geringere Wirksamkeit.

- Ein weiteres bekanntes Therapeutikum zur Behandlung starker Schmerzen ist
- 5 Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid. Es nimmt unter den zentralwirksamen Analgetika insofern eine Sonderstellung ein, daß dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervor-
- 10 ruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)), wobei sowohl die Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)). Auch Tramadol ist allerdings nicht nebenwirkungsfrei.
- 15 Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.
- 20 Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate gelöst. Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia, auch in Form ihrer Diastereomere oder
- 25 Enantiomere sowie ihrer freien Basen oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes,



I



Ia

, worin

5 R^1 und $R^{1'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; F, Cl, Br, I, NR^6R^6 , NO_2 , CN, OR^6 , SR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)R^6$ oder $C(O)NR^6R^6$, wobei R^6 und R^6 ausgewählt sind aus

10

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

oder

R^1 und $R^{1'}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

5 X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^7 oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, wobei R^7 ausgewählt ist aus

10 H; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils
15 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder,

20 wenn die Verbindung kein X aufweist, gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B oder C-Atom B und C-Atom C eine Doppelbindung ausgebildet ist,

R^4 , R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch
30 N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

5 R^4 und R^5 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^8 ersetzt ist, mit R^8 ausgewählt aus

10 H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und

R^2 , R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 R^9 oder YR^9 mit $Y = C_1$ - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^9 ausgewählt ist aus

20 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl oder C_2 - C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{10} ersetzt ist, mit R^{10} ausgewählt aus

25 H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $OC(O)OR^{11}$, $OC(S)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(S)R^{11}$, $C(S)OR^{11}$, SR^{11} , $S(O)R^{11}$ bzw. $S(O_2)R^{11}$, wobei R^{11} ausgewählt ist aus

- 5 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹² ersetzt ist, mit R¹² ausgewählt aus
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 10 NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴ oder S(O₂)NR¹³R¹⁴, wobei R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹⁵ ersetzt ist, mit R¹⁵ ausgewählt aus
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
- 20
- 25
- 30

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

5

R^{13} und R^{14} zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{18} ersetzt ist, mit R^{18} ausgewählt aus

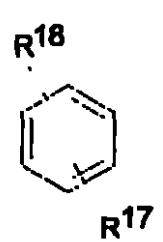
10

H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

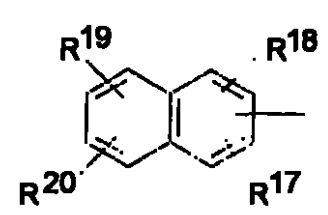
15

oder

Alkylaryl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; insbesondere



20



oder

, wobei R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

R^{21} oder ZR^{21} mit $Z = C_1$ - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^{21} ausgewählt ist aus

5

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR²² ersetzt ist, mit R²² ausgewählt aus

10

H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

Alkylaryl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR²³, OC(O)R²³, OC(O)OR²³, OC(S)R²³, C(O)R²³, C(O)OR²³, C(S)R²³, C(S)OR²³, SR²³, S(O)R²³ bzw. S(O₂)R²³, wobei R²³ ausgewählt ist aus

20

H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl bzw. C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR²⁴ ersetzt ist, mit R²⁴ ausgewählt aus

25

H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

$\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, wobei R^{25} und R^{26} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{27} ersetzt ist, mit R^{27} ausgewählt aus

15

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

oder

30

R^{25} und R^{26} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom

im Ring durch S, O oder NR^{27} ersetzt ist, mit R^{27} ausgewählt aus

5 H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkynyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

10 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl, Alkenyl Alkynyl und Cycloalkyl bzw. dem „entsprechenden Heterocyclus“ unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter mehrfach substituierten Resten Reste zu verstehen sind, die sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen

15 Stellen wie im Falle von $\text{-CH(OH)-CH=CH-CHCl}_2$.

Weiter bedeutet -C(O)-



, was auch für -C(S)- oder -S(O)- bzw. $\text{-S(O}_2\text{)-}$ gilt.

20 Der Ausdruck „ $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ “ bzw. „ $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ “ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 8 bzw. 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek.-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan oder n-

25 Decan genannt

Der Ausdruck „ $\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-Alkyl}$ “ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentan, Neopentyl,

30 n-Butan, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-

Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, n-Heptadecan oder n-Octadecan unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt.

- 5 Der Ausdruck „C₂-C₁₀-Alkenyl“ bzw. „C₂-C₁₀-Alkynyl“ oder „C₂-C₁₈-Alkenyl“ bzw. „C₂-C₁₈-Alkynyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft genannt seien Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert bzw. Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert.
- 10

- Der Ausdruck C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt. Dabei versteht man im Sinne der Erfindung unter einem einem „entsprechenden Heterocyclus“ ein C₃-C₇-Cycloalkyl, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist. Beispielhaft seien hierfür Pyrrolidin, Pyran, Thiolan, Piperidin oder Tetrahydrofuran aufgeführt.
- 15

20

Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Phenyle oder Naphthyle.

- Der Ausdruck „Alkylaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung mindestens mit C₁-C₁₀-Alkylen substituierte Aryle, wobei die Ausdrücke Aryl und Alkyl die gleiche Bedeutung haben wie oben. In dieser Gruppe sei insbesondere Benzaryl erwähnt.
- 25

- Der Ausdruck „Heteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung 5- oder 6-gliedrige, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Ringsystem versehene, aromatische Verbindungen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten. In dieser Gruppe seien
- 30

beispielhaft Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin Isochinolin, Phtlalazin oder Chinazolin aufgeführt.

5 In Bezug auf Aryl, Alkylaryl oder Heteroaryl versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert, die Substitution des Ringsystems mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃; ein- oder mehrfach substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl; oder Aryl, insbesondere Phenyl; an einem oder verschiedenen Atomen.

10

Unter dem Bgriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid.

15

In bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I bzw. Ia haben R² und R³ unterschiedliche Bedeutungen und/oder R³ ist H, während R¹, R^{1'}, R², R⁴, R⁵ und X eine der bereits für sie genannten Bedeutungen haben.

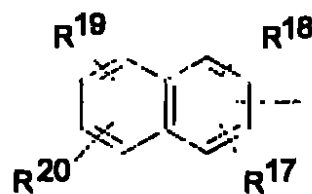
20

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I bzw. Ia ist R² ausgewählt aus

25



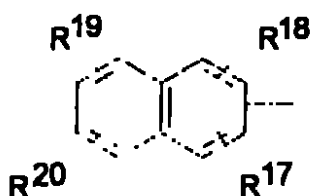
oder



164 169

, wobei R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} sowie R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und X eine der bereits für sie genannten Bedeutungen haben.

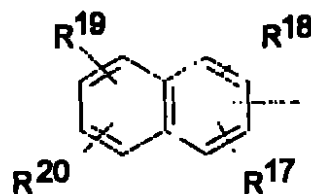
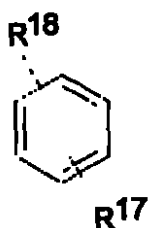
In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-
5 Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I bzw. Ia ist R^2



und R^{19} und R^{20} sind H, während R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X sowie R^{17} und R^{18} eine
10 der bereits für sie genannten Bedeutungen haben.

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-
Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I bzw. Ia ist R^2
ausgewählt aus

15



oder

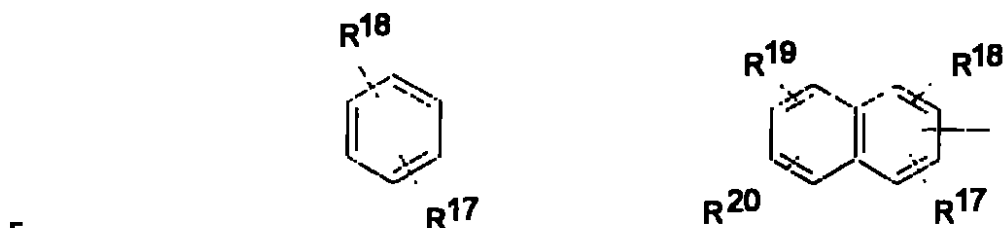
, haben R^{17} und R^{18} unterschiedliche Bedeutung und/oder R^{18} ist R^{21} mit R^{21}
20 ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 oder OR^{23} mit R^{23} = H, Methyl- Ethyl-, Propyl-,
Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-,

während R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und X sowie R^{17} , R^{18} und R^{20} eine der bereits für
sie genannten Bedeutungen haben.

25

In weiteren besonders bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I bzw. Ia ist R^2 ausgewählt aus



oder

, wobei R^{17} ausgewählt ist aus

10

R^{21} , wobei R^{21} ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$ oder $C(O)OR^{23}$, vorzugsweise H, F, Cl, $C(O)OR^{23}$, wobei R^{23} ausgewählt ist aus

15

H; C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-, insbesondere H, CH_3 , C_2H_5 , oder Isobutyl-;

20

$C(O)NR^{25}R^{26}$, wobei R^{25} und R^{26} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H, O; C_1-C_{16} -Alkyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-, insbesondere C_2H_5 ;

oder

ZR^{21} mit $Z = CH_2$ oder C_2H_4 , vorzugsweise CH_2 , wobei R^{21} ausgewählt ist aus

5 OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$ oder $C(O)OR^{23}$,
vorzugsweise OR^{23} , wobei R^{23} , ausgewählt ist aus

10 H; C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -
Alkynyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt
oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise
H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-
oder Isobutyl-, insbesondere H;

15 $C(O)NR^{25}R^{26}$, wobei R^{25} und R^{26} unabhängig
voneinander ausgewählt sind aus

20 H, O, C_1-C_{18} -Alkyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl,
verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert
oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Methyl-
Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder
Isobutyl-;

während R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und X sowie R^{18} , R^{19} und R^{20} eine der bereits für
sie genannten Bedeutungen haben.

25 In weiteren besonders bevorzugten erfindungsgemäßen substituierten
Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivaten gemäß der allgemeinen Formel I
bzw. Ia

ist R^1 ausgewählt aus

30 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , SCH_3 oder OR^8 , vorzugsweise OR^8 , wobei R^8
ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H oder CH₃;

5 und/oder

ist R^{1'} ausgewählt aus

H, F, Cl, SCH₃ oder OCH₃, vorzugsweise H

10

und/oder

ist X ausgewählt aus

H, F, Br, I, Cl, OR⁷, vorzugsweise H, F, Cl, OR⁷, mit R⁷ = H oder CH₃, vorzugsweise H;

15

oder,

wenn die Verbindung kein X aufweist, gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B oder C-Atom B und C-Atom C eine Doppelbindung ausgebildet ist;

20

und/oder

25 sind R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃,

während R² und R³ eine der bereits für sie genannten Bedeutungen haben.

30

Besonders bevorzugt sind die folgenden erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate:

168 172

- rac-cis-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin,
- 5 *rac-trans-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin,
- rac-trans-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin,
- rac-cis-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin,
- 10 *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 15 *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-
2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 20 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-
2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-
2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-
2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- 25 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-
enylidenmethyl]-benzoesäure,
- 30 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-
enylidenmethyl]-benzoesäure,

- E*-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl]-methanol,
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
 5 *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-trans-E-[3-(2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl)-phenol,
 10 *rac-trans-E*-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure-tert.-butylester,
E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
 15 *rac-trans-Z*-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
Z-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl]-methanol,
 20 *rac-cis-E*-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuretert-butylester,
 25 *rac-trans-E*-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-phenyl]-methanol],
rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäureethylester,
 30 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid

- rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,*
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureethylester
- 5 *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,*
rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
- 10 *E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*
Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 15 *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester,*
Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol
- Z-[4-(4-Chloro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,*
- 20 *E-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,*
Z-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
- 25 *E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,*
Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
- E-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin*
- 30 *E-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol,*

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,

5 *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

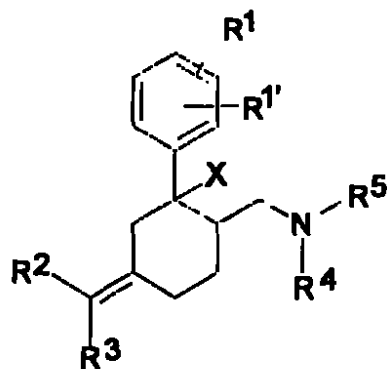
rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

10 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

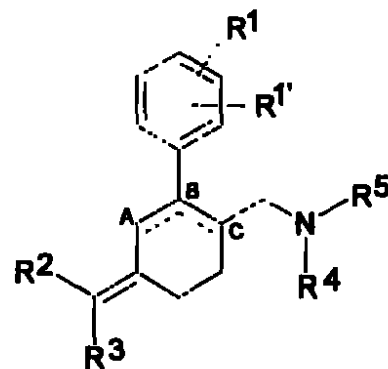
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

sowie deren Salze, insbesondere Hydrochloridsalze.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung substituierter Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia

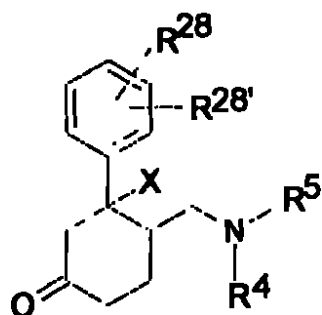


I

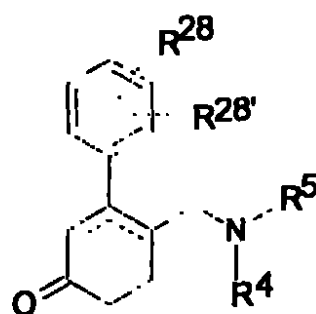


Ia

20 , in denen R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der bereits genannten Bedeutungen haben, bei dem Cyclohexanone der Formel II bzw. IIa



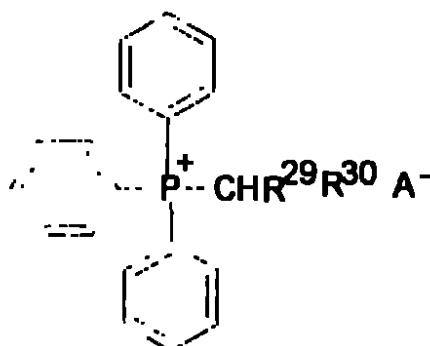
II



IIa

, in denen R^4 , R^5 und X eine der bereits genannten Bedeutungen haben und R^{28} eine der bereits für R^1 genannten Bedeutungen und $R^{28'}$ eine der bereits für $R^{1'}$ genannten Bedeutungen hat,

in einer Wittig-Reaktion in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Alkyltriphenylphosphoniumsalzen der Formel III umgesetzt werden,



III

, wobei A Chlorid oder Bromid bedeutet und unabhängig voneinander R^{28} eine der für R^2 und R^{30} eine der für R^3 bereits genannten Bedeutungen haben.

Bevorzugte organische Lösungsmittel sind dabei Benzol, Toluol oder ein chlorierter Kohlenwasserstoff und als Base werden vorzugsweise Kaliumtert.butylat oder Natriumhydrid verwendet. Weiter wird die Reaktionstemperatur, insbesondere während der Wittig-Reaktion, vorzugsweise zwischen 50°C und 90°C gehalten.

Unter den genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH₂-Gruppen unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH₂ durch NO₂ zu ersetzen und nach der Wittig-Reaktion die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO₂-Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung des oben beschriebenen Verfahrens, bei dem in R²⁸ und/oder R²⁹ gemäß Formel II bzw. IIa und/oder R²⁹ und/oder R³⁰ gemäß Formel III, mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH₂-Gruppe durch eine NO₂-Gruppe ersetzt wurde und nach Abschluß der Wittig-Reaktion mindestens eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine p-Methoxybenzylgruppe mit einem Metallamin bevorzugt Natriumamin abgespalten und/oder mindestens eine NO₂-Gruppe zu NH₂ reduziert wird.

Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in der Wittigreaktion umzusetzen und das Verfahrensprodukt aus der Wittigreaktion anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem nach der Wittig-Reaktion ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃-, OC(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.

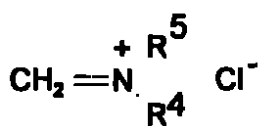
Die Reaktionen verlaufen spezifisch und mit hohen Ausbeuten. Trotzdem ist meist eine Aufreinigung der in den einzelnen Reaktionssequenzen erhaltenen Verbindungen, insbesondere des Endprodukts erforderlich. Die Reinigung erfolgt bevorzugt über Kristallisation oder chromatographische Methoden, insbesondere Säulenchromatographie.

178
17A

Die Verbindungen der Formel I bzw. Ia lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel wie Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride ist Trimethylchlorsilan in wasserhaltiger Lösung besonders geeignet.

Die Cyclohexanone der Formeln II bzw. IIa werden dargestellt, indem man zunächst 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on mit Immoniumsalzen der Formel IV bzw. mit Formaldehyd und einem Amin der Formel V umsetzt. Anschließend setzt man die so erhaltenen Mannich-Basen mit einer metallorganischen Verbindung der Formel VI, in der Z MgCl, MgBr, Mgl oder Lithium bedeuten, um. Die Umsetzung der Mannich-Basen mit einer Grignard-Verbindung der Formel VI in der Z MgCl, MgBr oder Mgl bedeutet oder mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel VI in der Z Li ist, kann in einem aliphatischen Ether beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -70°C und 60°C durchgeführt werden. Die Umsetzung mit einer Grignard-Verbindung der Formel VI kann mit oder ohne Zusatz eines Mitführreagenzes erfolgen. Bei Einsatz eines Mitführreagenzes ist 1,2-Dibromethan bevorzugt.

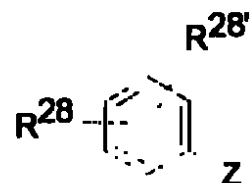
25



IV



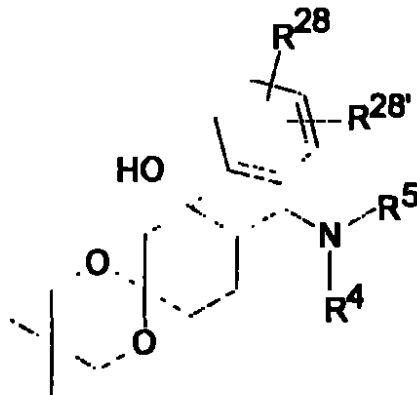
V



VI

179
125

Man erhält so zunächst Produkte der allgemeinen Formel VII.



VII

5

Verbindungen der Formel IIa erhält man, indem man Produkte der allgemeinen Formel VII mit Säuren beispielsweise Salzsäure, Ameisensäure, Essigsäure, bei Raumtemperatur umsetzt. Anschließende Hydrierung der so erhaltenen Produkte mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, wobei Platin oder Palladium, absorbiert auf einem Trägermaterial wie Aktivkohle, als Katalysator dienen, führt zu Verbindungen der Formel II mit X gleich H. Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel wie Essigsäureethylester oder einem C₁ - C₄-Alkylalkohol bei Drücken von 0,1 bis 10 bar und Temperaturen von 20°C bis 80°C durchgeführt.

10

15

Verbindungen der allgemeinen Formel II mit X gleich OH, erhält man, indem man Produkte der allgemeinen Formel VII mit Säuren beispielsweise Salzsäure bei Temperaturen zwischen 5°C und 10°C umsetzt.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel II mit X gleich F, Cl, Br, I bzw. CF₃, erhält man durch Austausch von OH gegen F bzw. Cl bzw. Br bzw. I bzw. CF₃ nach bekannten Verfahren.

180
176

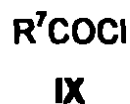
Verbindungen der allgemeinen Formel II mit X gleich OR^7 , erhält man durch Veretherung der OH-Gruppe mit einem Halogenid der Formel VIII.

5



Verbindungen der allgemeinen Formel II mit X gleich $OC(O)R^7$ erhält man durch Veresterung der OH-Gruppe mit einem Säurechlorid der Formel IX.

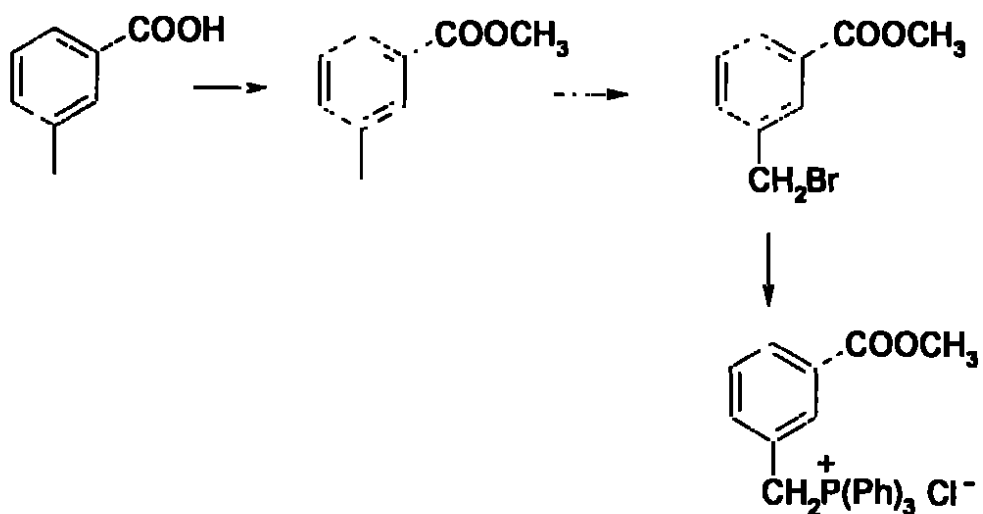
10



15

Die meisten der im Herstellungsverfahren verwendeten substituierten Alkyltriphenylphosphoniumsalze sind käuflich zu erwerben. In einigen Ausnahmefällen müssen diese allerdings synthetisiert werden. Beispielhaft für die Synthese der substituierten Alkyltriphenylphosphoniumsalze sei 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumbromid genannt:

20



Dieses wird folgendermaßen hergestellt: 3-Toluylsäure wird mit Methanol in Gegenwart von Schwefelsäure in 3-Toluylsäuremethylester überführt, der mit

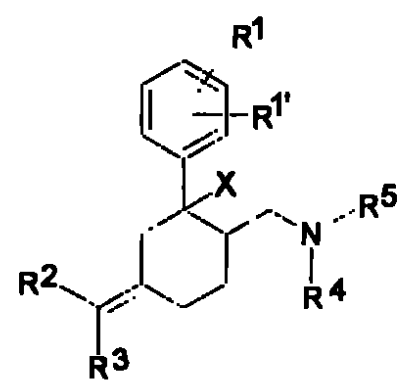
N-Bromsuccinimid zu 3-Brommethyl-benzoesäuremethylester reagiert. Umsetzung von Brommethyl-benzoesäuremethylester mit Triphenylphosphan führt schließlich zu 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumbromid.

5

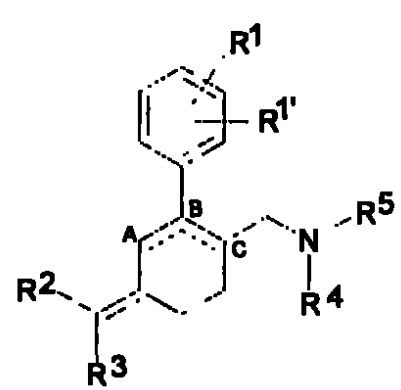
Die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens ein substituiertes Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivat der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

15

, in der R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, enthalten.

20

Besonders bevorzugt sind dabei Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens ein aus folgender Gruppe ausgewähltes substituiertes Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivat enthalten:

- rac-cis-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-trans-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- 5 *rac-trans-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-cis-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 10 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 15 *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoe-säuremethylester,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 20 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- 25 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
- 30 *E*-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol,

- rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,*
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
 5 *rac-trans-E-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl]-phenol,*
rac-trans-E-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure-tert.-butylester,
 10 *E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,*
rac-trans-Z-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
 15 *Z-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl]-methanol,*
rac-cis-E-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
 20 *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,*
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuretert-butylester,
rac-trans-E-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-phenyl]-methanol,
 25 *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäureethylester,*
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid
 30 *rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,*

100 104

- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureethylester
Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-*N,N*-diethyl-benzamid,
5 *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-*N,N*-diethyl-benzamid,
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-*N,N*-diethyl-benzamid,
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
10 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester,
15 *Z*-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol
Z-[4-(4-Chloro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
E-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
20 *Z*-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
25 *Z*-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
E-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin
E-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol,
30 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

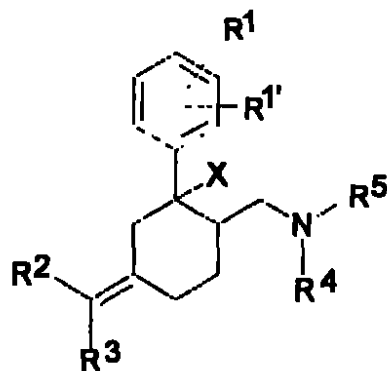
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
 5 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-trans-E-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
 10

als freie Base oder in Form eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

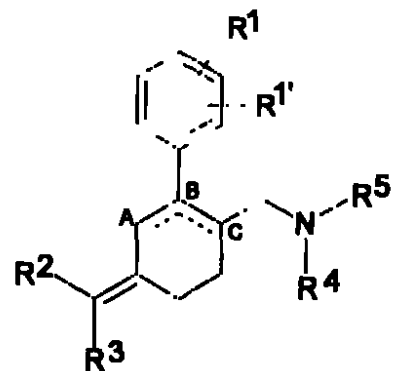
- 15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivat Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen
 20 verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße
 25 substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane
 30

Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate zur Schmerzbehandlung eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I

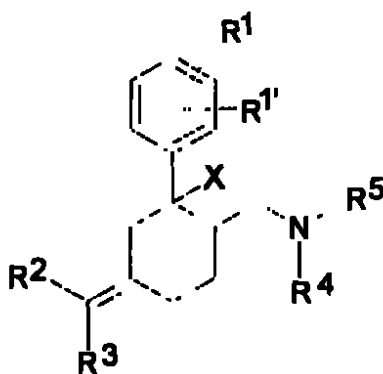


Ia

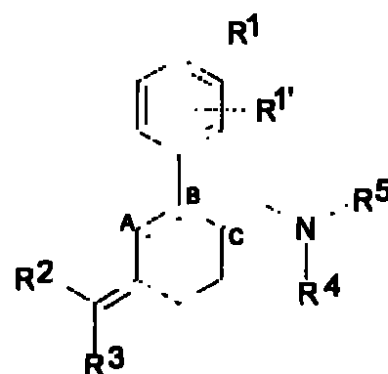
, in der R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X eine der bereits genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz ist.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe aber auch in anderen Indikationen sehr geeignet sind.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

10

, in der R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der bereits genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie sowie insbesondere von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe.

15

20

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

25

Beispiele

5 Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

10 Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

15 Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

20 Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

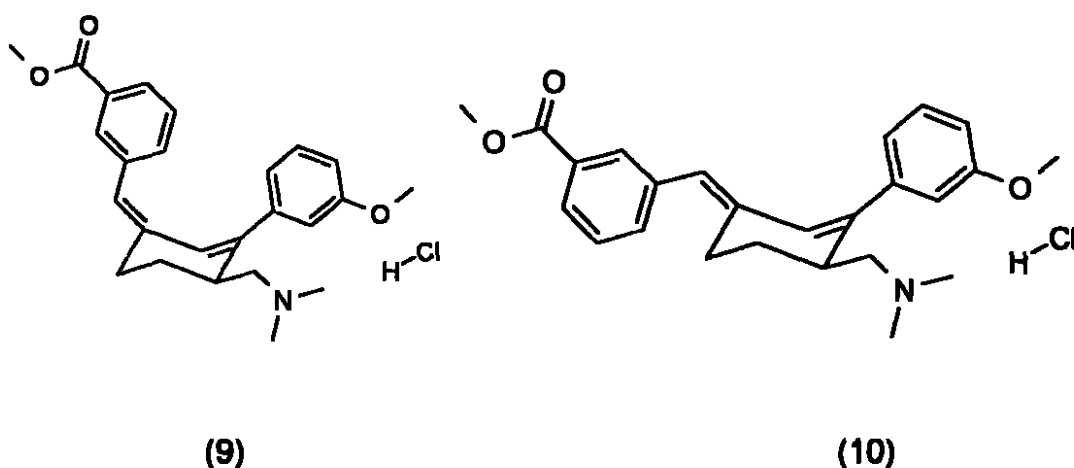
25 Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50°C-70°C benutzt.

Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

30

Beispiel 1

5 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (9) und E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (10)



10

15

20

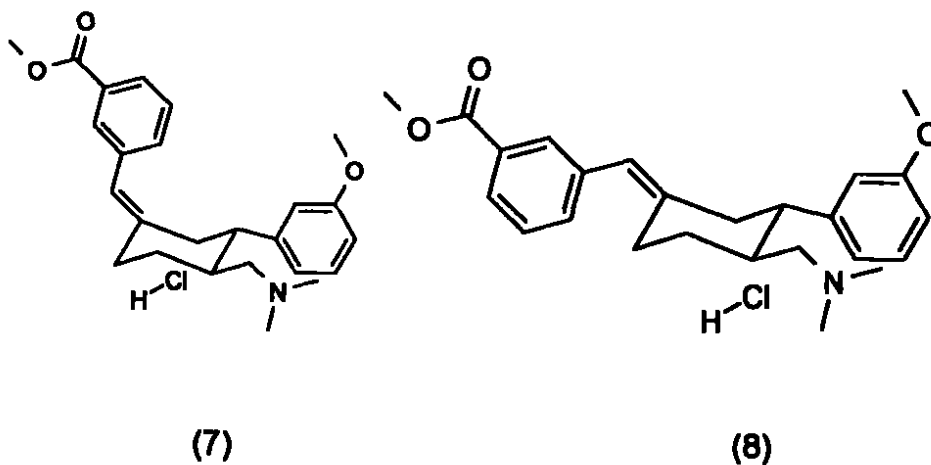
25

42.6 g Kalium-tert.butylat und 169.8 g 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid wurden unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in 1.5 L Toluol p.a. suspendiert und anschließend eine Stunde bei 70 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 10 g 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-enon in 100 ml Toluol p.a. zugegeben und 3 Tage bei 70 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit 500 ml Wasser gequentscht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3 Mal mit je 200 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wurde in einem Gemisch aus 150 ml Essigsäureethylester und 150 ml Diisoether aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diisoether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/

Methanol = 9/1 gereinigt. Als erste Produktfraktion erhielt man 5.3 g *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester in Form eines orange-gelben Öles. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde das Öl in 100 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. Man erhielt so 5 g (30.7 % d. Th.) der Titelverbindung 10 in Form weißer Kristalle. Als zweite Produktfraktion erhielt man 4 g *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester gleichfalls in Form eines orange-gelben Öles. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde das Öl in 100 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. Man erhielt so 3.5 g (21.5 % d. Th.) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Beispiel 2:

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (7) und *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (8)



Unter Einsatz von:

rac-trans-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon

5

anstelle von Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-enon in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise:

10

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (8)

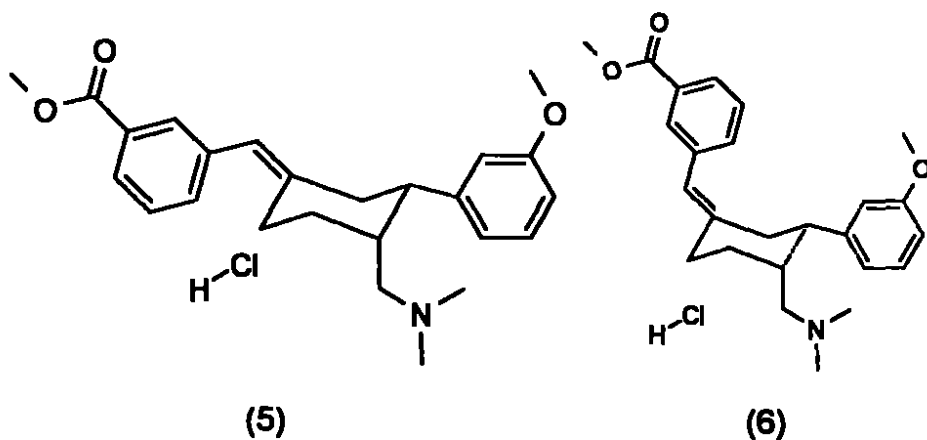
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (7)

15

Beispiel 3:

20

rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (6) und *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester; Hydrochlorid (5)



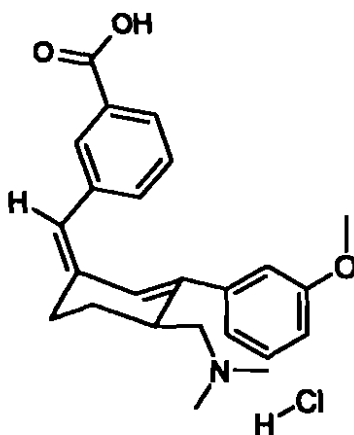
25

Unter Einsatz von *rac-cis*-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon anstelle von Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-enon in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise:

- 5 *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (5)
- 10 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (6)

Beispiel 4:

- 15 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (14)



20

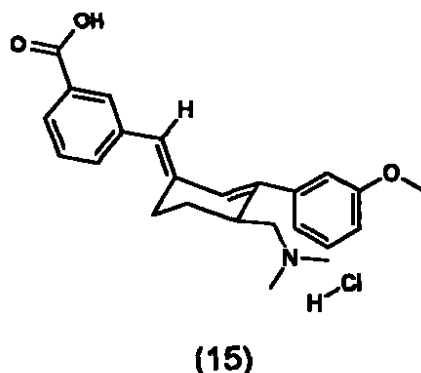
(14)

- 3 g des nach Beispiel 1 hergestellten *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylesters als Base wurden in 30 ml Methanol gelöst
- 25

und mit 30 ml 1 n Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Es wurde 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 1n Salzsäure solange versetzt bis ein pH-Wert von 4 eingestellt wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde 3 Mal mit je 20 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhielt so 2.7 g Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure Base in Form eines orangefarbenen Öles. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in 10 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 2.4 g (77.7 % d. Th.) Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (14) in Form weißer Kristalle.

Beispiel 5:

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (15)



Unter Einsatz von:

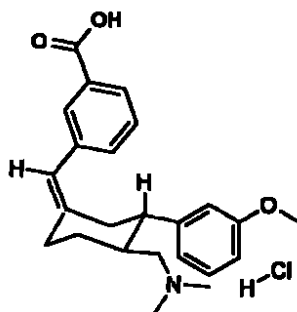
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, das gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde,

5 anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 4 erhielt man nach der in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehensweise *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (15)

10

Beispiel 6:

15 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure; Hydrochlorid (17)



20

(17)

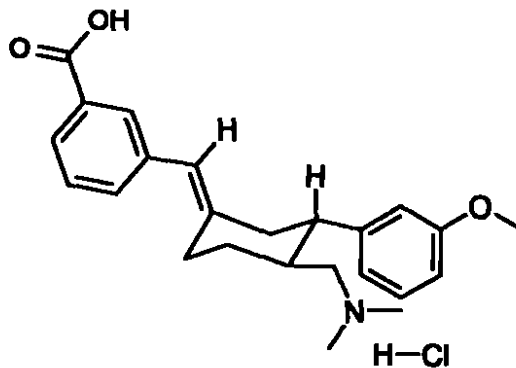
Unter Einsatz von:

25 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, die nach Beispiel 2 hergestellt wurde,

anstelle von Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 4 erhielt man nach der in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure*; Hydrochlorid (17)

Beispiel 7:

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (18)



(18)

Unter Einsatz von

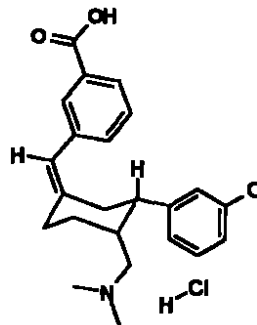
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, die nach Beispiel 2 hergestellt wurde,

anstelle von Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 4 erhielt man nach der in Beispiel 4 beschriebenen

Vorgehensweise *rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (18)*

5 **Beispiel 8:**

rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (27)



(27)

Unter Einsatz von

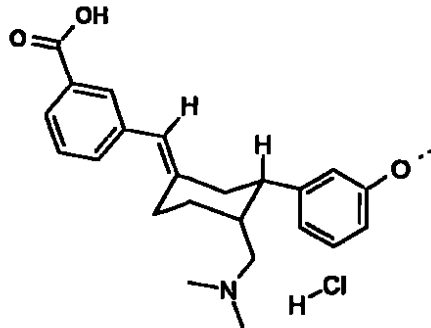
rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Base, die nach Beispiel 3 hergestellt wurde,

anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base* in Beispiel 4 erhielt man nach der in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehensweise *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (27)*

Beispiel 9:

rac-cis-E-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (26)

5



(26)

10

Unter Einsatz von

rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Base, die nach Beispiel 3 hergestellt wurde,

15

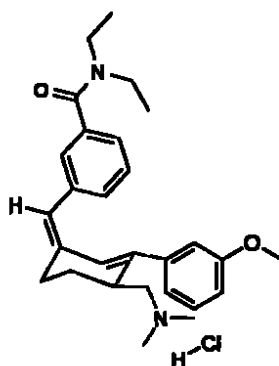
anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester* Base in Beispiel 4 erhielt man nach der in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehensweise *rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure* Hydrochlorid (26)

20

25

Beispiel 10:

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid (34)



(34)

5

10

15

20

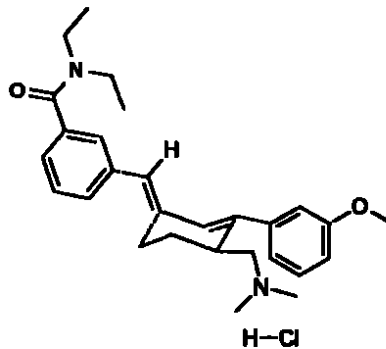
25

1.8 g der nach Beispiel 4 hergestellten Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure Base wurden in 50 ml Dimethylformamid p.a. gelöst und bei 0°C bis 15°C mit 2 g DCC und 1.1 g Hydroxysuccinimid versetzt. Es wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und dann bei dieser Temperatur 2 ml Diethylamin zutropft. Es wurde noch eine Stunde bei 0°C und dann vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegossen und anschließend 3 Mal mit je 250 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Essigsäureethylester / Methanol = 6/5 chromatographiert. Man erhielt so 0.87 g Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid Base in Form eines orange-gelben Öles. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde das Öl in 5 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. Man erhielt so 0.52 g (22.1 % d. Theorie) der Titelverbindung 34 in Form weißer Kristalle.

PS 199

Beispiel 11:

- 5 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-*N,N*-diethyl-benzamid Hydrochlorid (31)



10

(31)

Unter Einsatz von:

15

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure als Base, die gemäß Beispiel 5 hergestellt wurde,

20

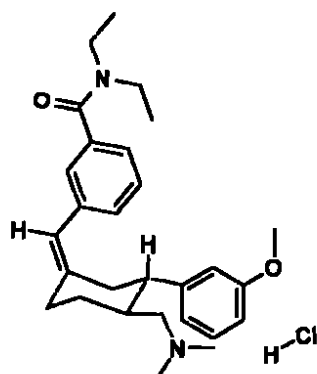
anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure in Beispiel 10 erhielt man nach der in Beispiel 10 beschriebenen Vorgehensweise *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-*N,N*-diethyl-benzamid Hydrochlorid (31)

25

Beispiel 12:

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid (36)

5



(36)

10

Unter Einsatz von:

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure als Base, die gemäß Beispiel 6 hergestellt wurde,

15

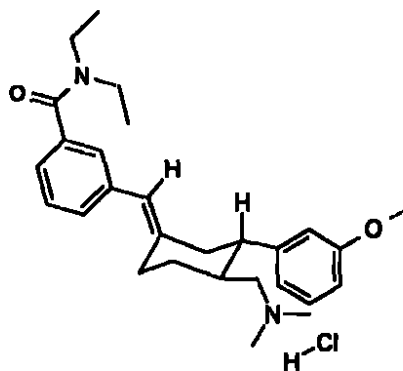
anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure* in Beispiel 10 erhielt man nach der in Beispiel 10 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid (36)*.

20

Beispiel 13:

25

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid (32)



(32)

5

Unter Einsatz von:

10

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure als Base, die gemäß Beispiel 7 hergestellt wurde,

15

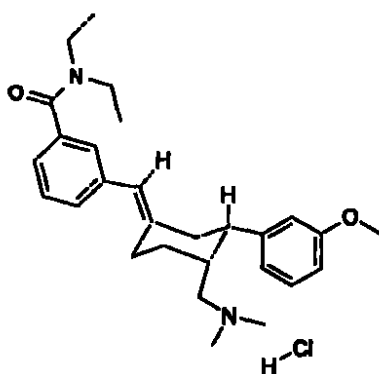
anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure* in Beispiel 10 erhielt man nach der in Beispiel 10 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid* (32).

20

Beispiel 14:

25

rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid; Hydrochlorid (35)



(35)

5

Unter Einsatz von:

rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure als Base, die gemäß Beispiel 9 hergestellt wurde,

10

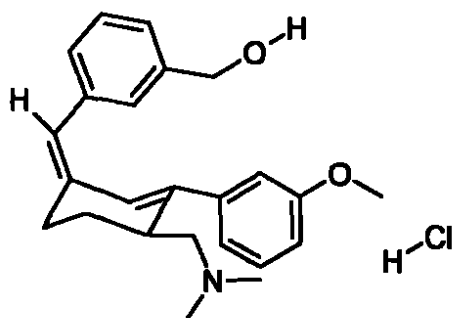
anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure* in Beispiel 10 erhielt man nach der in Beispiel 10 beschriebenen Vorgehensweise *rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-N,N-diethyl-benzamid Hydrochlorid* (35).

15

Beispiel 15

20

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-phenyl-methanol; Hydrochlorid (25)



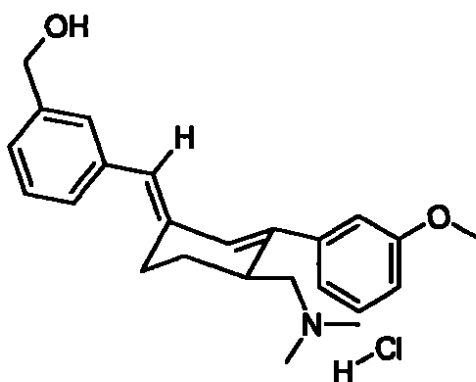
(25)

- 5 Unter Stickstoffatmosphäre wurden 50 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (25 Gew.% Lsg in Toluol) vorgelegt. Anschließend wurden bei Raumtemperatur 1 g Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde, gelöst in 100 ml Toluol
- 10 p.a. zugetropft. Es wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt und mit einem Gemisch aus 25 ml Ethanol und 20 ml Wasser gequentscht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat
- 15 getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol = 9/1 gereinigt. Man erhielt so 580 mg der Titelverbindung als Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 20 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge
- 20 Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 550 mg (52.9% d. Th.) Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-phenyl)-methanol; Hydrochlorid (25) in Form weißer Kristalle.

Beispiel 16

E-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol; Hydrochlorid (16)

5



(16)

10

Unter Einsatz von:

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Base, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde,

15

anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 15 erhielt man nach der in Beispiel 15 beschriebenen Vorgehensweise *E*-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol; Hydrochlorid (16)

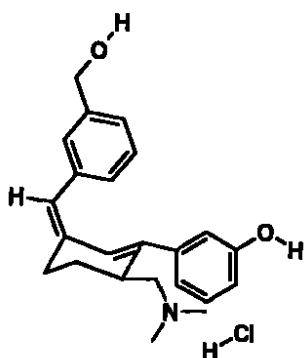
20

Beispiel 17

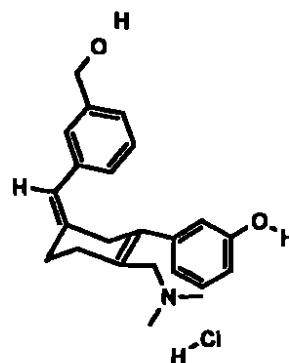
25

Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (40) und Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (24)

5



(40)



(24)

10

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 100 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (25 Gew.% Lsg in Toluol) vorgelegt. Anschließend wurden bei Raumtemperatur 1 g Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde, gelöst in 100 ml Toluol p.a. zugetropft. Es wurde sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt und mit einem Gemisch aus 25 ml Ethanol und 20 ml Wasser gequentscht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol = 9/1 gereinigt. Man erhielt als erste Produktfraktion 200 mg Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 20 ml Aceton gelöst

15

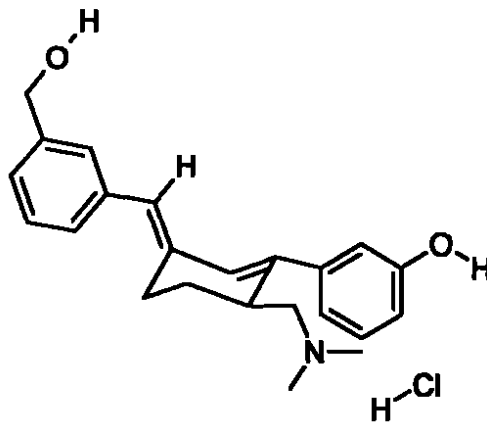
20

25

und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 180 mg (17.9% d. Th.) Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (24) in Form weißer Kristalle. Als zweite Produktfraktion erhielt man 440 mg Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 20 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt und erhielt so 410 mg (40.9 % d. Th.) Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (40) in Form weißer Kristalle.

Beispiel 18

E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (22)



(22)

Unter Einsatz von:

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde,

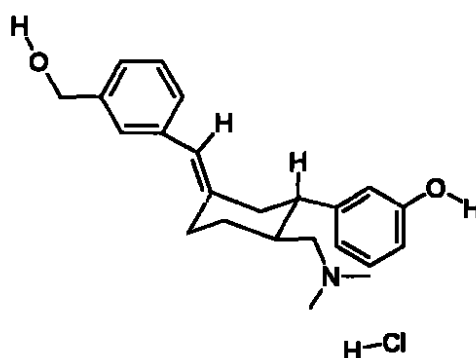
5 anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 17 erhielt man nach der in Beispiel 17 beschriebenen Vorgehensweise ausschließlich *E*-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (22)

10

Beispiel 19

15

rac-trans-E-[3-(2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (19)



(19)

20

Unter Einsatz von:

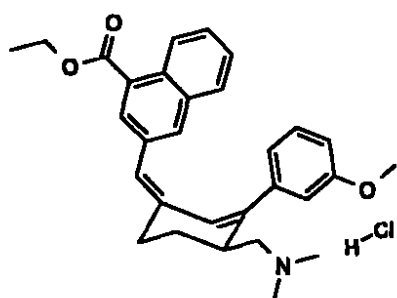
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl] Base, die gemäß Beispiel 2 hergestellt wurde,

25

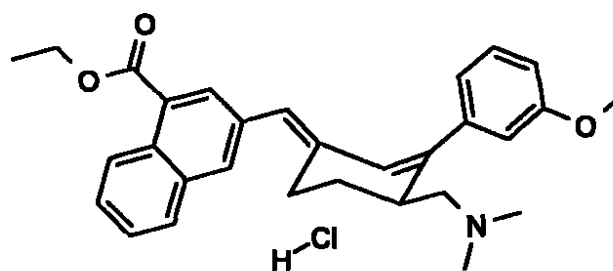
anstelle von Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 17 erhielt man nach der in Beispiel 17 beschriebenen Vorgehensweise ausschließlich *rac-trans-E*-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl]-phenol Hydrochlorid (19)

Beispiel 20

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester; Hydrochlorid (11) und *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester Hydrochlorid (12)



(11)



(12)

Unter Einsatz von:

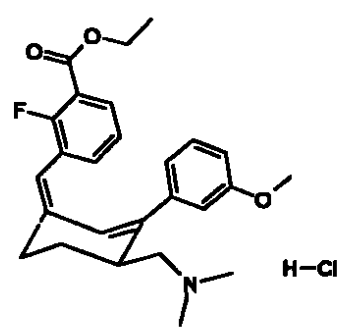
3-(Naphthyl-1-carbonsäureethylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid

anstelle von 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise

5 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester; Hydrochlorid (11) und E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester Hydrochlorid (12)

Beispiel 21

10 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester Hydrochlorid (13)



15 (13)

Unter Einsatz von:

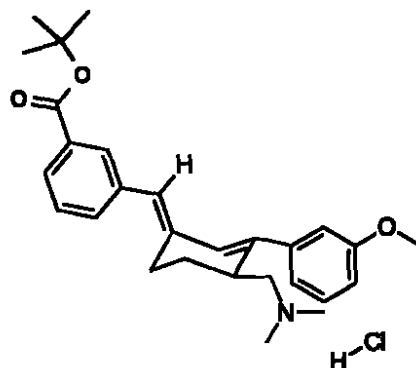
20 (2-Fluor-3-benzoesäureethylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid
anstelle von 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise
ausschließlich Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester Hydrochlorid (13)

25

Beispiel 22

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure-tert.-butylester; Hydrochlorid (21)

5



(21)

10

Unter Einsatz von:

(3-Benzoesäure-tert.butylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid)

15

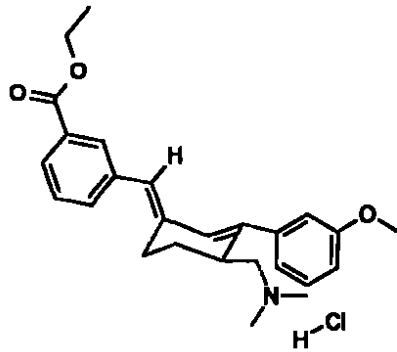
anstelle von 3-(Benzoesäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise ausschließlich *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure-tert.-butylester; Hydrochlorid (21)

20

Beispiel 23

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureethylester; Hydrochlorid (33)

25



(33)

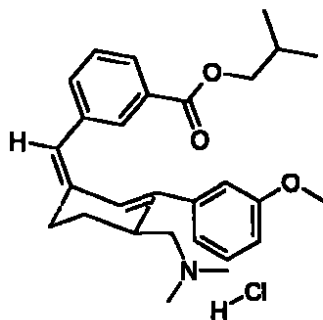
5 Unter Einsatz von:

(3-Benzoesäure-ethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid

10 anstelle von 3-(Benzoesäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise ausschließlich *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureethylester; Hydrochlorid (33)

15 **Beispiel 24**

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester; Hydrochlorid (39)



20

(39)

Unter Einsatz von:

5

(3-Benzoesäure-isobutylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid

anstelle von 3-(Benzoesäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 1 erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise

10

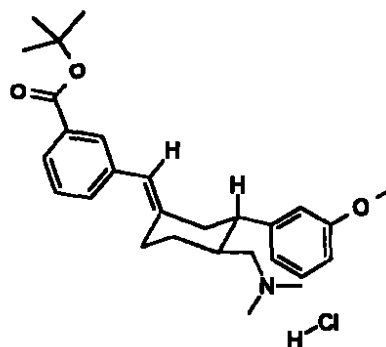
ausschließlich Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester; Hydrochlorid (39)

15

Beispiel 25:

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuretert-butylester; Hydrochlorid (28)

20



(28)

25

Unter Einsatz von:

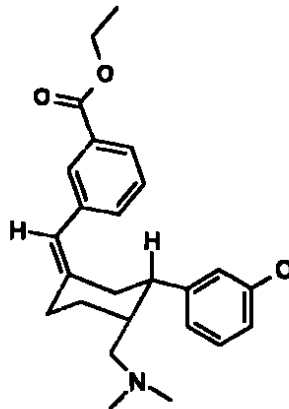
(3-Benzoesäure-tert.butylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid

5 anstelle von 3-(Benzoessäuremethylester)-
methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 2 erhielt man nach der
in Beispiel 2 beschriebenen Vorgehensweise
ausschließlich *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-
phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoessäuretert-butylester;
Hydrochlorid (28)

10

Beispiel 26:

15 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-benzoessäureethylester; Hydrochlorid
(30)



20

(30)

Unter Einsatz von:

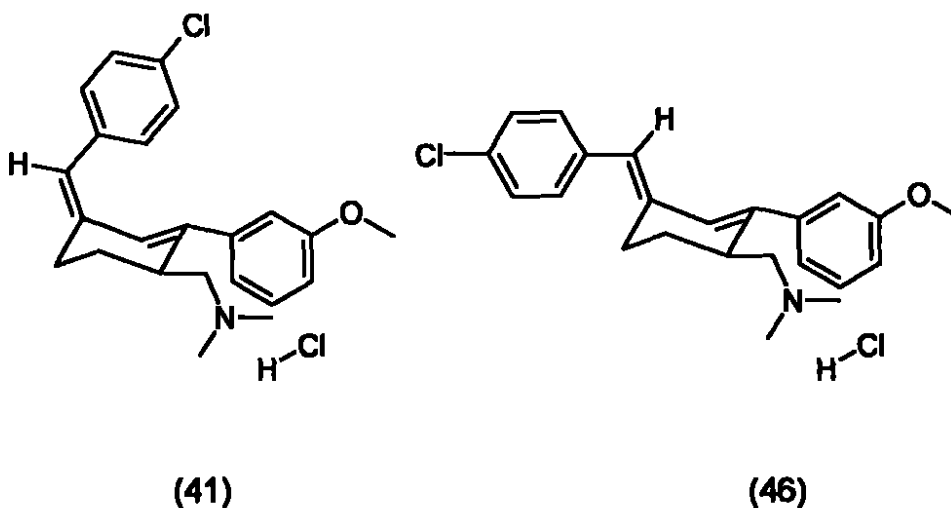
(3-Benzoesäure-ethylester)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid

25

anstelle von 3-(Benzoessäuremethylester)-
methyltriphenylphosphoniumchlorid in Beispiel 3 erhielt man nach der
in Beispiel 3 beschriebenen Vorgehensweise
ausschließlich *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-
phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoessäureethylester*; Hydrochlorid
(30)

Beispiel 27

*Z-4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-
enylmethyl]-dimethyl-amin*; Hydrochlorid (41) und *E-4-(4-Chlor-
benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-
amin*; Hydrochlorid (46)

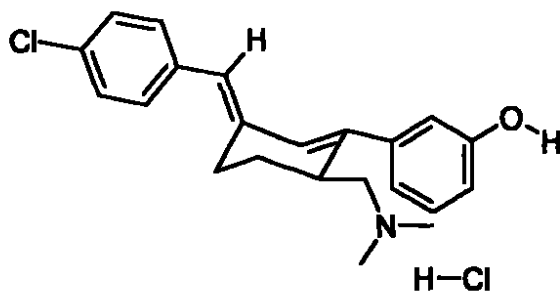


21.6 g Kalium-tert.butylat und 65 g 4-
Chlorbenzyltriphenylphosphoniumchlorid wurden unter
Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in 800 ml Toluol p.a.
suspendiert und anschließend eine Stunde bei 70 °C gerührt. Bei
dieser Temperatur wurden 11.5 g 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-
methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-enon in 100 ml Toluol p.a. zugegeben
und 3 Tage bei 70 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit 500 ml Wasser

gequentscht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3 Mal mit je 200 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diisoether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol = 9/1 gereinigt. Als erste Produktfraktion erhielt man 5.2 g E-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. Man erhielt so 4.7 g (27.6 % d. Th.) der Titelverbindung 46 in Form weißer Kristalle. Als zweite Produktfraktion erhielt man 3.5 g Z-[4-(4-Chloro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Man erhielt so 3 g (17.6 % d. Th.) der Titelverbindung 41 in Form weißer Kristalle.

Beispiel 28

E-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (47)



212 206

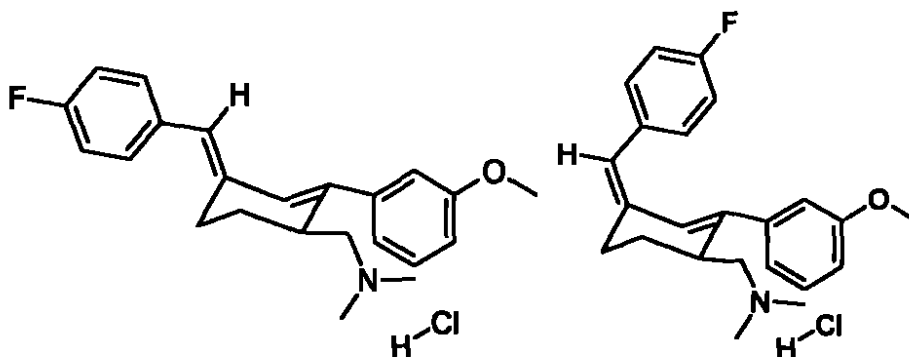
(47)

5 Zu 50 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (25 Gew.% Lsg in Toluol)
wurden 850 mg *E*-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base, die gemäß Beispiel 27
10 dargestellt wurde, gelöst in 50 ml Toluol p.a. zugegeben. Es wurde 8
Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die
Reaktionslösung mit 100 ml Ethanol, dann mit 100 ml Wasser
gequentscht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit
Toluol gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über
Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel im
15 Vakuum evaporiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit
Essigsäureethylester/ Methanol = 9/1 gereinigt. Man erhielt so 500 mg
der Titelverbindung 47 als Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids
wurde die Titelverbindung in 50 ml Aceton gelöst und mit einer
äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt
20 man 430 mg (52.5 % d. Th.) *E*-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-
dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (47) in
Form weißer Kristalle.

Beispiel 29

25 *Z*-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-
enylmethyl]-dimethyl-amin; Hydrochlorid (43) und *E*-[4-(4-Fluoro-
benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-
amin; Hydrochlorid (42)

30



(42)

(43)

- 5 21.6 g Kalium-tert.butylat und 70 g 4-Fluorbenzyltriphenylphosphoniumchlorid wurden unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in 800 ml Toluol p.a. suspendiert und anschließend eine Stunde bei 70 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 11.5 g 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-enon in 100 ml Toluol p.a. zugegeben
- 10 und 3 Tage bei 70 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit 500 ml Wasser gequenscht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3 Mal mit je 200 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diisoether gewaschen.
- 15 Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol = 9/1 gereinigt. Als erste
- 20 Produktfraktion erhielt man 5.4 g *E*-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amid. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. Man erhielt so 5.1 g (30 % d. Th.) der Titelverbindung 42 in
- 25 Form weißer Kristalle. Als zweite Produktfraktion erhielt man 4.2 g *Z*-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-

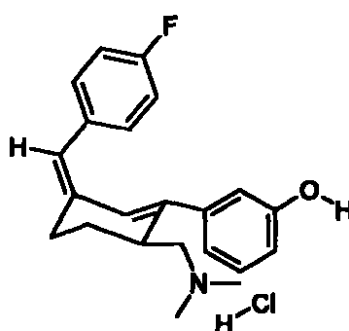
dimethyl-amin. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Man erhielt so 3.9 g (22.9 % d. Th.) der Titelverbindung 43 in Form weißer Kristalle.

5

Beispiel 30

Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (45)

10



(45)

15

Unter Einsatz von:

Z-[4-(4-Fluor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base

20

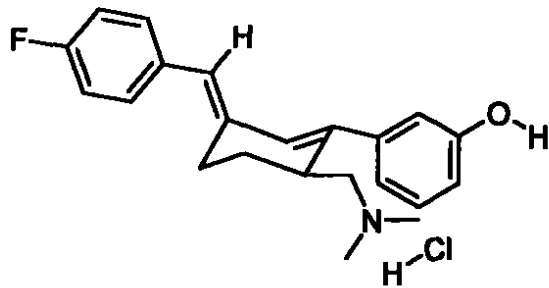
anstelle von *E*-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base in Beispiel 28 erhielt man nach der in Beispiel 28 beschriebenen Vorgehensweise Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (45).

25

Beispiel 31

E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (44)

5



(44)

10

Unter Einsatz von:

E-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base

15

anstelle von *E*-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin Base in Beispiel 28 erhielt man nach der in Beispiel 28 beschriebenen Vorgehensweise *E*-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol; Hydrochlorid (44).

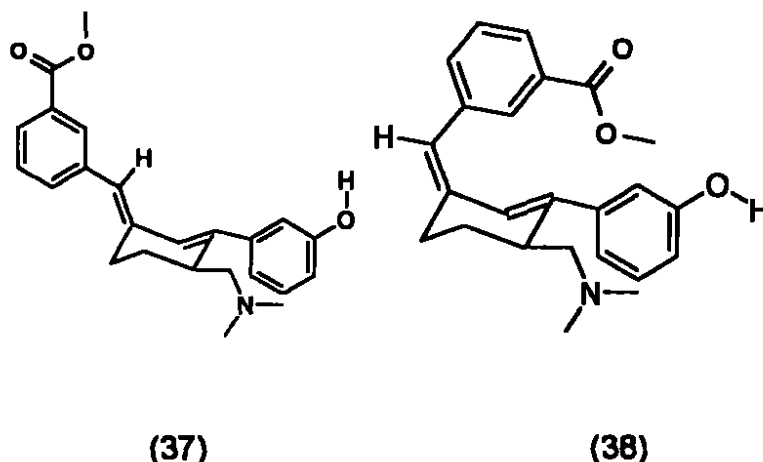
20

Beispiel 32

25

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (38) und *E*-3-[4-

Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (37)



5

10

15

20

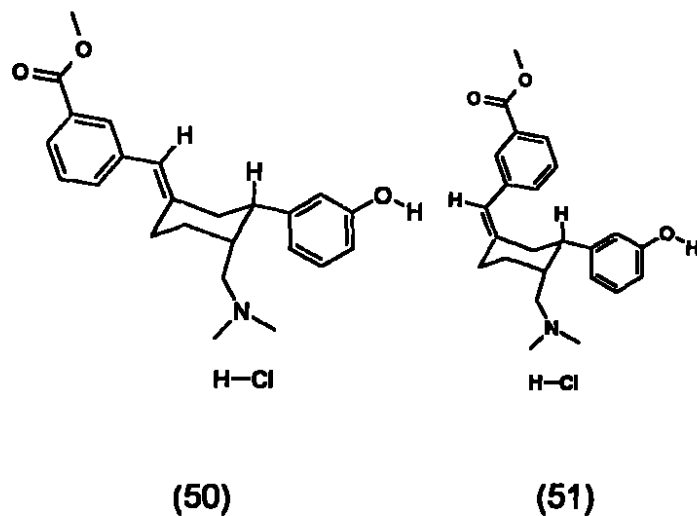
25

8.1 g Kalium-tert.butylat und 35.4 g 3-(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid wurden unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in 800 ml Toluol p.a. suspendiert und anschließend eine Stunde bei 70 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 7 g 3-(3-(tert.-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohex-2-enon in 100 ml Toluol p.a. zugegeben und 3 Tage bei 70 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit 500 ml Wasser gequenscht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3 Mal mit je 200 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wurde in einem Gemisch aus 150 ml Essigsäureethylester und 150 ml Diisoether aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diisoether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand (16.7 g) wurde in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 16.7 ml Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 10 Minuten Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser gequenscht und drei Mal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

- wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/ Methanol = 9/1 gereinigt. Als erste Produktfraktion erhielt man 2.5 g *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 2 g (36.8 % d. Th.) *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (37). Als zweite Produktfraktion erhielt man 1.8 g (27.6 % d. Th.) *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 50 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 1.5 g (27.6 % d. Th.) *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester Hydrochlorid (38).

Beispiel 33

- rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester; Hydrochlorid (51) und *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester; Hydrochlorid (50)



5

Unter Einsatz von

rac-cis-3-(3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl)-cyclohexanon

10

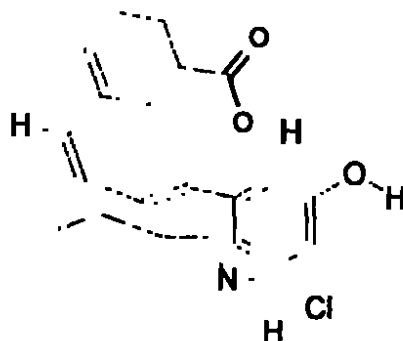
anstelle von 3-(3-(tert.-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohex-2-enon in Beispiel 32 erhielt man nach der in Beispiel 32 beschriebenen Vorgehensweise *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester*; Hydrochlorid (51) und *rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester*; Hydrochlorid (50)

15

Beispiel 34

20

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (48)

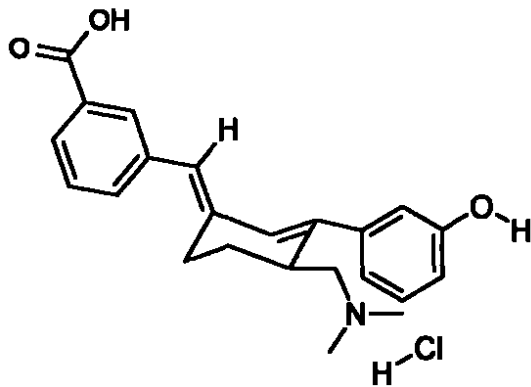


(48)

- 5 3 g des nach Beispiel 32 hergestellten Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester als Base wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 1 n Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Es wurde 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf
- 10 Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 1n Salzsäure solange versetzt bis ein pH-Wert von 4 eingestellt wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde 3 Mal mit je 20 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit.
- 15 Man erhielt so Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure 2.7 g in Form eines orange-gelben Öles. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in 10 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt man 2.4 g (77.7 % d. Th.) Z-3-[4-
- 20 Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure Hydrochlorid.

Beispiel 35

- 25 E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure; Hydrochlorid (49)



(49)

Unter Einsatz von

E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester als Base, die gemäß Beispiel 32 hergestellt wurde,

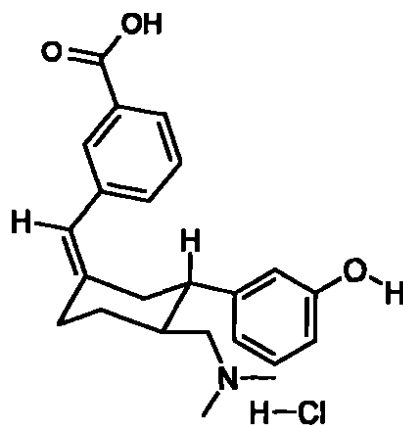
anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 34 erhielt man nach der in Beispiel 34 beschriebenen Vorgehensweise *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäure; Hydrochlorid (49)

Beispiel 36

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure; Hydrochlorid (52)

21 275

70



(52)

5

Unter Einsatz von

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester als Base,

10

anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester* Base in Beispiel 34 erhielt man nach der in Beispiel 34 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure*; Hydrochlorid (52)

15

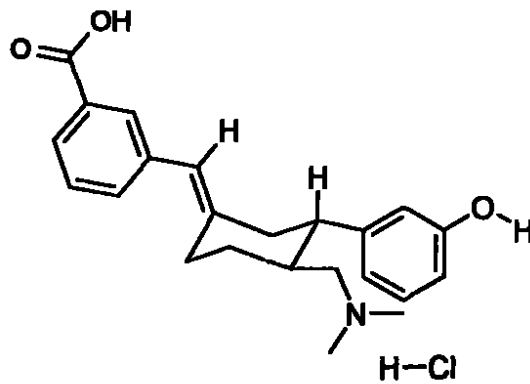
Beispiel 37

20

rac-trans-E-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure Hydrochlorid (53)

or 26

71



(53)

5

Unter Einsatz von

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester als Base,

10

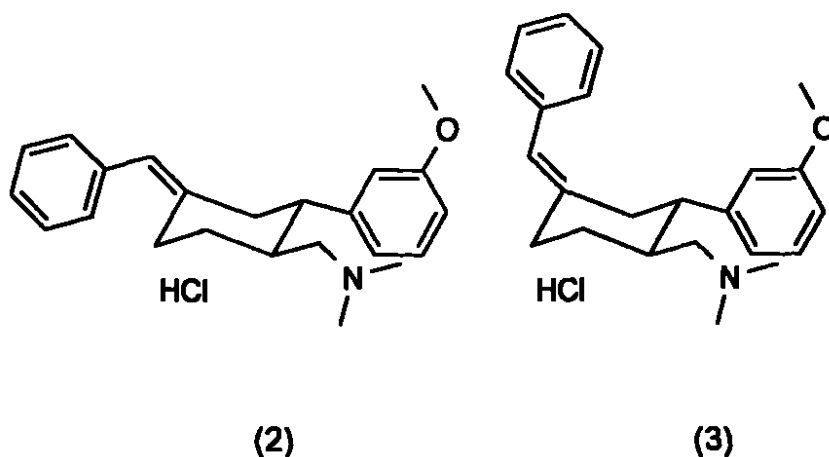
anstelle von *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester Base in Beispiel 34 erhielt man nach der in Beispiel 34 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäure; Hydrochlorid (53)

15

Beispiel 38

20

rac-trans-Z-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin Hydrochlorid (3) und *rac-trans-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin Hydrochlorid (2)



5

Unter Einsatz von

10

rac-trans-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon
anstelle von Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-
enon in Beispiel 1

15

und Benzyltriphenylphosphoniumchlorid anstelle von 3-
(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid
in Beispiel 1
erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise:

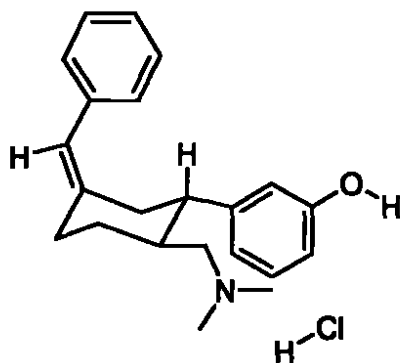
20

rac-trans-Z-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin Hydrochlorid (3) und *rac-trans-E*-[4-Benzyliden-2-(3-
methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin Hydrochlorid (2)

Beispiel 39

25

rac-trans-Z-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol;
Hydrochlorid (23)



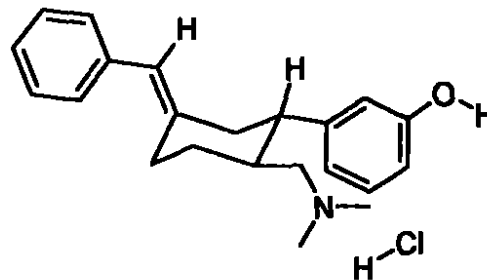
(23)

- 5 Unter Stickstoffatmosphäre wurden 140 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (25 Gew.% Lsg in Toluol) vorgelegt. Anschließend wurden bei Raumtemperatur 2.4 *rac-trans-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin Base, die gemäß Beispiel 39 hergestellt wurde, gelöst in 20 ml Toluol p.a. zugetropft. Es wurde zwei
- 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt und mit einem Gemisch aus 25 ml Ethanol und 20 ml Wasser gequentscht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum
- 15 vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol = 9/1 gereinigt. Man erhielt so 1 g der Titelverbindung als Base. Zur Freisetzung des Hydrochlorids wurde die Base in 20 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Trimethylchlorsilan und Wasser versetzt. So erhielt
- 20 man 300 mg (17.1 % d. Th.) *rac-trans-Z*-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol; Hydrochlorid (23) in Form weißer Kristalle.

25 **Beispiel 40**

225 229

rac-trans-E-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol; Hydrochlorid (20)



(20)

Unter Einsatz von:

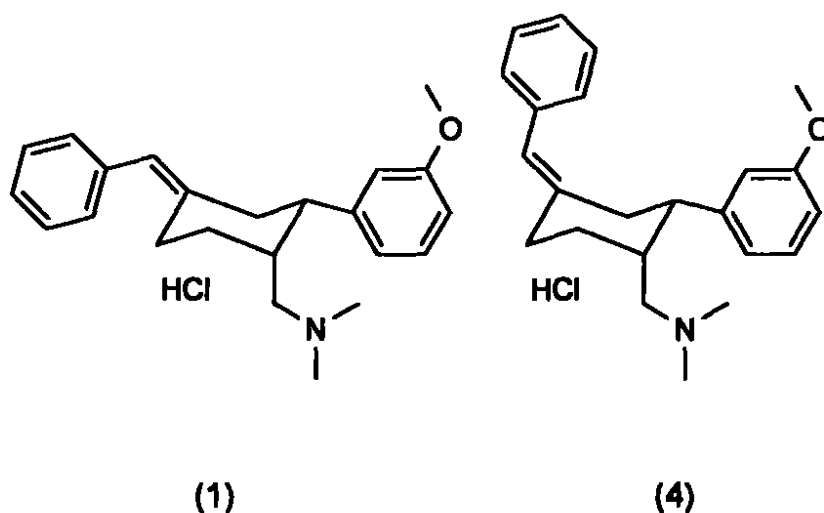
rac-trans-E-4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl-dimethylamin Base

anstelle von *rac-trans-Z-4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl*-dimethylamin Base in Beispiel 39 erhielt man nach der in Beispiel 39 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-E-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol*; Hydrochlorid (20)

Beispiel 41

rac-cis-Z-4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl-dimethylamin Hydrochlorid (4) und *rac-cis-E-4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl*-dimethylamin Hydrochlorid (1)

26230



5

Unter Einsatz von

rac-cis-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon
anstelle von Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hex-2-
enon in Beispiel 1

10

und Benzyltriphenylphosphoniumchlorid anstelle von 3-
(Benzoessäuremethylester)-methyltriphenylphosphoniumchlorid
in Beispiel 1

15

erhielt man nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise:

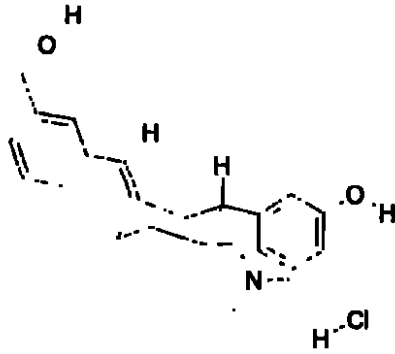
rac-cis-Z-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-
dimethylamin Hydrochlorid (4) und *rac-cis-E*-[4-Benzyliden-2-(3-
methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin Hydrochlorid (1)

20

Beispiel 42

25

rac-trans-E-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-
cyclohexylidenmethyl]-phenyl]-methanol]; Hydrochlorid (29)



(29)

5

Unter Einsatz von

10

rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-benzoesäuremethylester, das gemäß Beispiel 2 dargestellt wurde,

15

anstelle von *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenemethyl]-benzoesäuremethylester* in Beispiel 15 erhielt man nach der in Beispiel 15 beschriebenen Vorgehensweise *rac-trans-E-[3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenemethyl]-phenyl]-methanol*; Hydrochlorid (29)

20

Beispiel 43

Pharmakologische Untersuchungen

Writhing-Test

25

Die antinociceptive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C.

Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959)
an der Maus untersucht. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit
einem Gewicht von 25 - 30 g eingesetzt. Gruppen von 10 Tieren pro
Substanzdosis wurden 10 Minuten nach intravenöser Gabe einer
5 erfindungsgemäßen Verbindung 0.3 ml/Maus einer 0,02 %igen
wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma,
Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol
und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert.
Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines
10 Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten
Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken
des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten
nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere
mitgeführt, die physiologische Kochsalzlösung i.v. und Phenylchinon
15 i.v. erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet.
Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch
eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

20

$$\% \text{Hemmung} = 100 - [\text{WR behandelte Tiere} / \text{WR Kontrolle} \times 100]$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine
mittelstarke bis starke analgetische Wirkung.

25

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der
Tabelle 1 zusammengefaßt

30

233

229

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Verbindung	% Hemmung der Writhing-Reaktionen 10 mg/kg i.v.
8	98
10	84
13	85
14	94
15	100
16	98
17	85
18	100
19	82
20	84
21	79
22	93
23	88

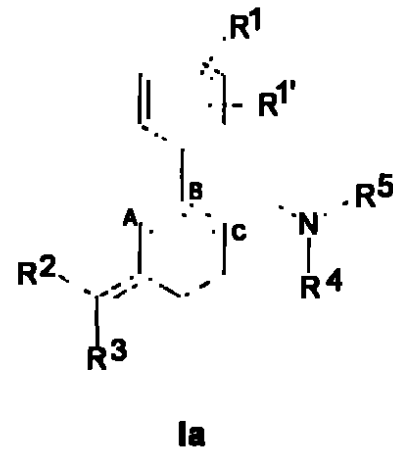
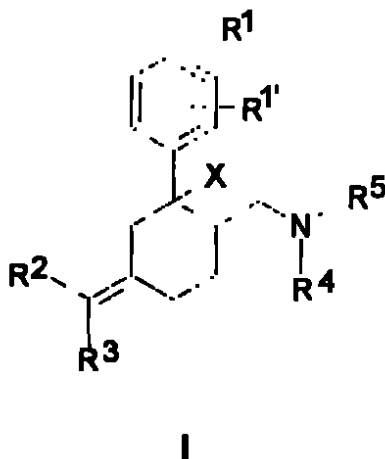
37
30

Verbindung	% Hemmung der Writhing-Reaktionen 10 mg/kg i.v.
24	100
25	100
26	87
28	100
29	94
30	84
32	100
33	90
34	78
35	100
36	100
37	91
39	78
48	98

235
B1

Patentansprüche:

1. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia auch in Form ihrer Diastereomere oder Enantiomere sowie ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes,



, worin

R^1 und $R^{1'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; F, Cl, Br, I, NR^6R^6 , NO_2 , CN, OR^6 , SR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)R^6$ oder $C(O)NR^6R^6$, wobei R^6 und R^6 ausgewählt sind aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist;

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 oder

R^1 und $R^{1'}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

10

X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^7 oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, wobei R^7 ausgewählt ist aus

15

H; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

oder,

25

wenn die Verbindung kein X aufweist, gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B oder C-Atom B und C-Atom C eine Doppelbindung ausgebildet ist,

30

R^4 , R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

- 5 unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- oder
- 10 R⁴ und R⁵ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus
- 15 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- und
- R², R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- 20 R⁸ oder YR⁸ mit Y = C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R⁸ ausgewählt ist aus
- 25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus,
- 30 bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹⁰ ersetzt ist, mit R¹⁰ ausgewählt aus

H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)OR¹¹, OC(S)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(S)R¹¹, C(S)OR¹¹, SR¹¹, S(O)R¹¹ bzw. S(O₂)R¹¹, wobei R¹¹ ausgewählt ist aus

10 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹² ersetzt ist, mit R¹² ausgewählt aus

15 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴ oder S(O₂)NR¹³R¹⁴, wobei R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H, O, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im

Ring durch S, O oder NR^{15} ersetzt ist, mit R^{15} ausgewählt aus

5 H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

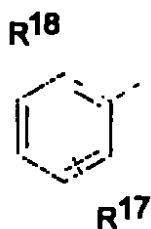
oder

15 R^{13} und R^{14} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{16} ersetzt ist, mit R^{16} ausgewählt aus

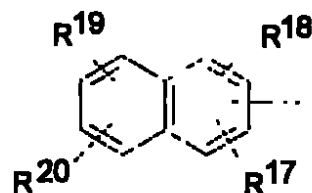
20 H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

25 Alkylaryl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; insbesondere



oder



, wobei R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 R^{21} oder ZR^{21} mit $Z = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^{21} ausgewählt ist aus

10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S,
15 O oder NR^{22} ersetzt ist, mit R^{22} ausgewählt aus

H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 Alkylaryl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $OC(O)OR^{23}$, $OC(S)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $C(S)R^{23}$, $C(S)OR^{23}$, SR^{23} , $S(O)R^{23}$ bzw. $S(O_2)R^{23}$, wobei R^{23} ausgewählt ist aus

30 H, C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl bzw. C_2-C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-

241
237

Atom im Ring durch S, O oder NR^{24} ersetzt ist,
mit R^{24} ausgewählt aus

5 H, $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder
10 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ oder
 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, wobei R^{25} und R^{26} unabhängig
voneinander ausgewählt sind aus

15 H; $\text{C}_1\text{--C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{--C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{--C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{--C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert
20 oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{27} ersetzt ist, mit R^{27} ausgewählt aus

25 H, $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
30 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

292
238

oder

5

R^{25} und R^{26} zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{28} ersetzt ist, mit R^{27} ausgewählt aus

10

H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

15

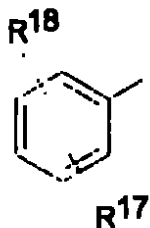
2. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unterschiedliche Bedeutung haben und/oder $R^3 = H$ ist, während R^1 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und X eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

20

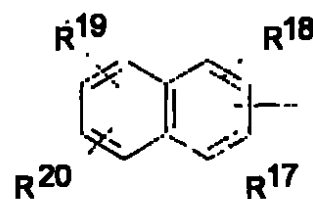
3. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R^2 ausgewählt ist aus

25

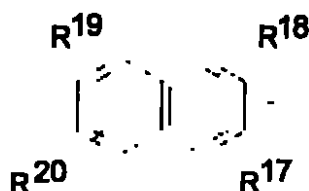


oder



, wobei R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} sowie R^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und X eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

4. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß R^2

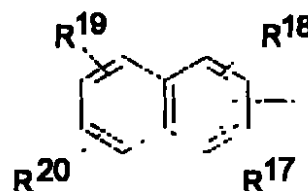
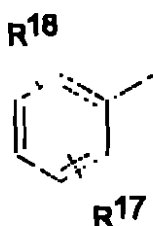


5

ist und R^{19} und R^{20} H sind, während R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 , X sowie R^{17} und R^{18} eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

10

5. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ausgewählt ist aus



oder

15

, R^{17} und R^{18} unterschiedliche Bedeutung haben und/oder $R^{18} = R^{21}$ mit R^{21} ausgewählt aus

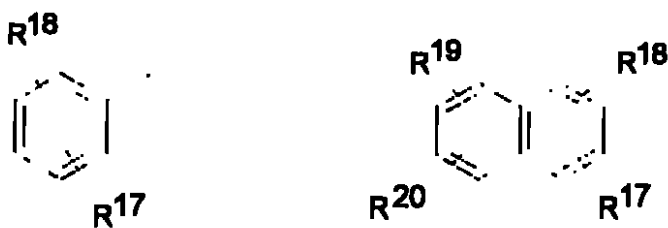
H, F, Cl, Br, I, CF_3 oder OR^{23} mit $R^{23} =$ H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-,

20

während R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 und X sowie R^{17} , R^{18} und R^{20} eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

6. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ausgewählt ist aus

25



oder

, wobei R¹⁷ ausgewählt ist aus

5

R²¹, wobei R²¹ ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR²³, OC(O)R²³, C(O)R²³ oder C(O)OR²³, vorzugsweise H, F, Cl, C(O)OR²³, wobei R²³ ausgewählt ist aus

10

H; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-, insbesondere H, CH₃, C₂H₅, oder Isobutyl-;

15

C(O)NR²⁵R²⁶, wobei R²⁵ und R²⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-, insbesondere C₂H₅;

25

oder ZR²¹ mit Z = CH₂ oder C₂H₄, wobei R²¹ ausgewählt ist aus

OR²³, OC(O)R²³, C(O)R²³ oder C(O)OR²³, vorzugsweise OR²³, wobei R²³ ausgewählt ist aus

- 5 H; C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-, insbesondere H;
C(O)NR²⁵R²⁶, wobei R²⁵ und R²⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- 10 H, O, C₁-C₁₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-;
- 15 während R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R⁵ und X sowie R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.
- 20 7. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- R¹ ausgewählt ist aus
- 25 H, F, Cl, Br, I, CF₃, SCH₃ oder OR^a, vorzugsweise OR^a, wobei R^a ausgewählt ist aus
- H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H oder CH₃;
- und/oder
- 30 R^{1'} ausgewählt ist aus

H, F, Cl, SCH₃ oder OCH₃, vorzugsweise H

und/oder

5 X ausgewählt ist aus

H, F, Br, I, Cl, OR⁷, vorzugsweise H, F, Cl, OR⁷, mit R⁷ = H oder CH₃, vorzugsweise H;

oder,

10

wenn die Verbindung kein X aufweist, gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B oder C-Atom B und C-Atom C eine Doppelbindung ausgebildet ist;

15

und/oder

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃,

20

während R² und R³ eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

25

8. Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

rac-cis-E-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,

rac-trans-E-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,

30

rac-trans-Z-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,

- rac-cis-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 5 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 10 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoe-säuremethylester,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 15 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- 20 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester
- Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
- 25 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol,
- rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
- rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
- 30 *rac-trans-E*-[3-(2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl)-phenol,
- 30 *rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,

299
245

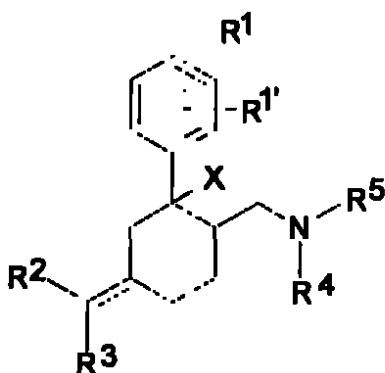
- rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,*
- E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*
- 5 *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester,*
- 10 *Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol*
- Z-[4-(4-Chloro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,*
- E-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,*
- 15 *Z-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,*
- E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,*
- Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,*
- 20 *E-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin*
- E-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol,*
- 25 *Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*
- E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,*
- rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*
- 30 *rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,*

rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

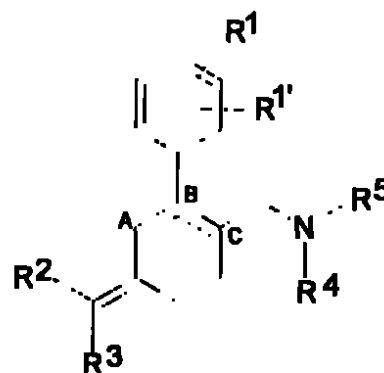
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

5 sowie deren Salze, insbesondere Hydrochloridsalze, handelt.

9. Verfahren zur Herstellung substituierter Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia

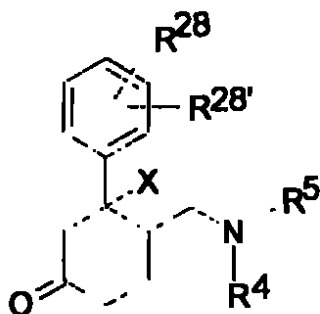


I

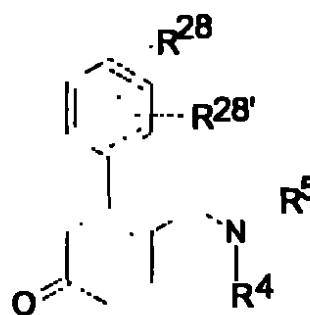


Ia

10 , in denen R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß Cyclohexanone der Formel II bzw. IIa



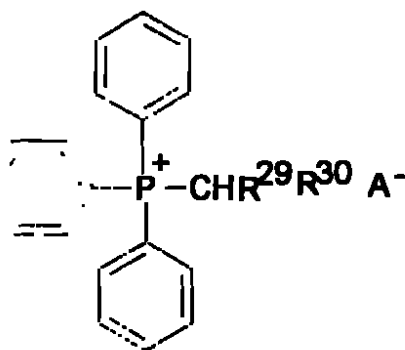
II



IIa

231
247

- 5 , in denen R^4 , R^5 und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und R^{28} eine der in Anspruch 1 für R^1 und R^{28} eine der in Anspruch 1 für $R^{1'}$ genannten Bedeutungen hat, in einer Wittig-Reaktion in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Alkyltriphenylphosphoniumsalzen der Formel III umgesetzt werden,



III

- 10 , wobei A Chlorid oder Bromid bedeutet und unabhängig voneinander R^{29} eine der für R^2 und R^{30} eine der für R^3 in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösungsmittel Benzol, Toluol oder ein chlorierter Kohlenwasserstoff ist und/oder als Base Kaliumtert.butylat oder Natriumhydrid verwendet werden und/oder die Reaktionstemperatur, insbesondere während der Wittig-Reaktion, zwischen 50°C und 90°C gehalten wird.
- 15
- 20 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß in R^{28} und/oder $R^{28'}$ gemäß Formel II bzw. IIa und/oder R^{29} und/oder R^{30} gemäß Formel III, mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine
- 25 NH₂-Gruppe durch eine NO₂-Gruppe ersetzt wurde und nach Abschluß der Wittig-Reaktion mindestens eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe mit

248

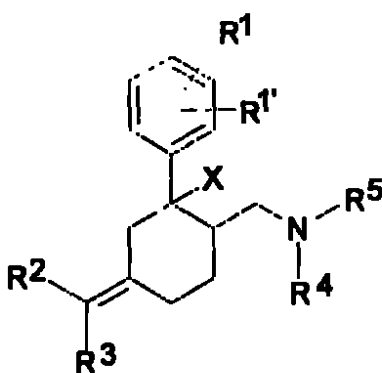
Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine p-Methoxybenzylgruppe mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine NO₂-Gruppe zu NH₂ reduziert wird.

5

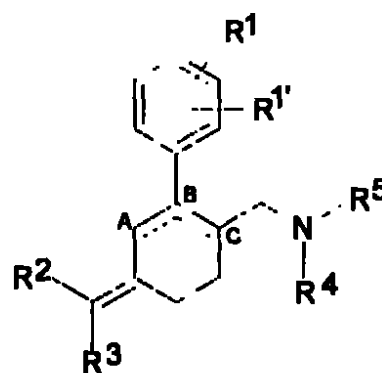
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 11 dadurch gekennzeichnet, daß nach der Wittig-Reaktion ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃-, OC(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.

10

13. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivat der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

15

, in der R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

20

14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivat ausgewählt aus der Gruppe
- 5 *rac-cis-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-trans-E*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-trans-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- 10 *rac-cis-Z*-[4-Benzyliden-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin,
- rac-cis-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 15 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- 20 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- 25 E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-cyclohex-2-enylidenmethyl]-naphthalen-1-carbonsäureethylester,
- Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-2-fluor-benzoesäureethylester
- 30 Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,

- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,
E-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol,
5 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-trans-E-{3-(2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohexyl)-phenol,
10 *rac-trans-E*-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure-tert.-butylester,
15 *E*-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
rac-trans-Z-3-(5-Benzyliden-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
Z-3-[2-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
20 *Z*-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-phenyl}-methanol,
rac-cis-E-4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
rac-cis-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,
25 *rac-trans-E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuretert-butylester,
rac-trans-E-{3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-phenyl}-methanol],
30 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäureethylester,

- E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid
rac-trans-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
5 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureethylester
Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
10 *rac-trans-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-N,N-diethyl-benzamid,
E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
15 *Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,
Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäureisobutylester,
Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxymethyl-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol
20 *Z*-[4-(4-Chloro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
E-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
25 *Z*-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin,
E-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
Z-3-[6-Dimethylaminomethyl-3-(4-fluor-benzyliden)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
30 *E*-[4-(4-Chlor-benzyliden)-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethyl-amin

E-3-[3-(4-Chlor-benzyliden)-6-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl]-phenol,

Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

5 *E*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohex-2-enylidenmethyl]-benzoesäure,

rac-cis-E-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

10 *rac-cis-Z*-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäuremethylester,

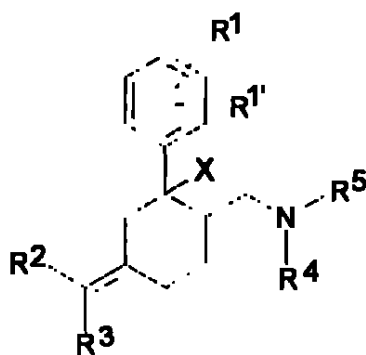
rac-trans-Z-3-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

rac-trans-E-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexylidenmethyl]-benzoesäure,

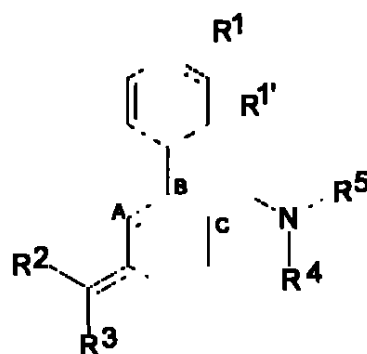
15 als freie Base oder in Form eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

15. Verwendung mindestens eines substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats der allgemeinen Formel I bzw. Ia

20



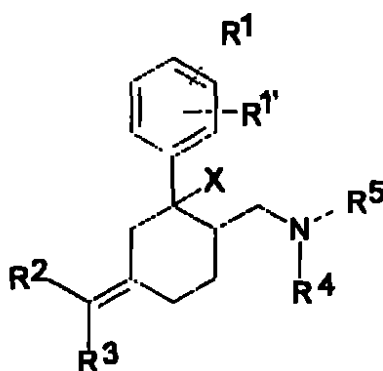
I



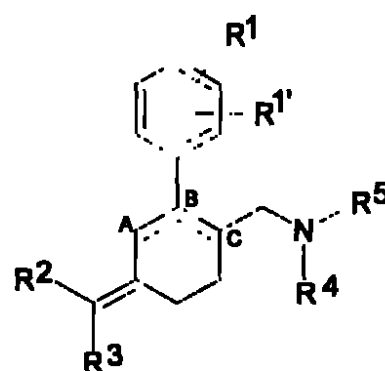
Ia

, in der R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

16. Verwendung mindestens eines substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats der allgemeinen Formel I bzw. Ia



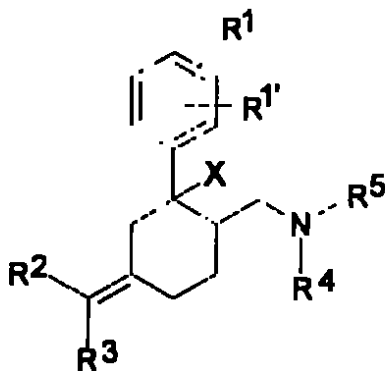
I



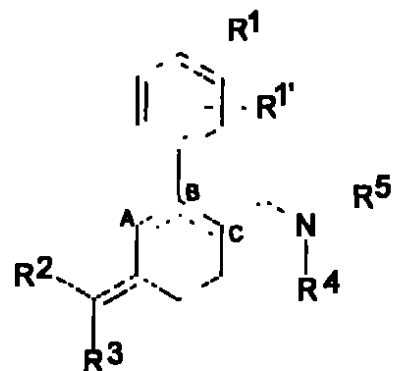
Ia

, in der R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe.

17. Verwendung mindestens eines substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivats der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

5 , in der R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ und X eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder

10 Alkoholmißbrauch, Gastritis, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.

259
255

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren
5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.