

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

756 ✓

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO	
Padre de	01022528 02022022
Fecha (P.D.)	2001-02-26 15 48 37
Trámite	022 PATENTES D 1 REGISTRO/ 29 COMPLETADO
Dependencia	2323 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 PREPARACION DE
MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN
ESTOS COMPUESTOS" -Clase A 61 -Expediente numero 01-
000 528 -

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

2 Anexo me permito presentar nuevo texto de la solicitud, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se han corregido algunos errores de transcripcion y de traduccion como sigue

- (i) En la pagina 14 de la descripcion, se ha indicado una limitacion para el sustituyente R^2 correspondiente a C_1-3 -alquilo, el cual fue omitido de manera involuntaria por un error de transcripción
- (ii) Se han modificado las paginas 23 y 36 originales de la descripcion para incluir algunos compuestos especificos representativos de las formulas generales I y Ia, los cuales fueron omitidos de manera involuntaria por un error de transcripcion. Sobre este particular atentamente me permito llamar su atencion al hecho de que estos compuestos se encuentran perfectamente protegidos por las formulas generales I y Ia
- (iii) Se ha modificado la pagina 3 original de la descripción para incluir el ejemplo 43 que señala algunos compuestos especificos

preparados mediante los procedimientos de la Invención, el cual fue omitido de manera involuntaria por un error de transcripción. Sobre este particular atentamente me permito llamar su atención al hecho de que estos compuestos se encuentran perfectamente protegidos por las formulas generales I y Ia. De conformidad con esta modificación el ejemplo 43 original, correspondiente a los ensayos farmacológicos, ha sido reenumerado como ejemplo 44.

- (iv) Se ha modificado la reivindicación 2 con el fin de indicar una limitación para el sustituyente R^2 correspondiente a C_{1-3} -alquilo, y un sustituyente CH_3 para el grupo R^3 , los cuales fueron omitidos de manera involuntaria por un error de transcripción
- (v) Finalmente se han modificado las reivindicaciones 8 y 14 con el fin de incluir algunos compuestos específicos representativos de la presente invención, los cuales fueron omitidos de manera involuntaria debido a un error de transcripción. Sobre este particular atentamente me permito llamar su atención al hecho de que estos compuestos se encuentran perfectamente protegidos por las formulas generales I y Ia.

Sobre este particular, atentamente llamo la atención de este Despacho al hecho de que la materia descrita en dichas páginas no corresponde de manera alguna a la inclusión de materia nueva, toda vez que las modificaciones realizadas se encuentran dentro del alcance de la Invención. Como se indicó anteriormente, las modificaciones aquí realizadas obedecen solamente a la corrección de errores de traducción y transcripción.

3. Anexo también me permito presentar recibo número 8,982 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio que acredita el pago que la presente modificación causa.

4. . Ruégo a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 731

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material.



Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: GRUNENTHAL GmbH

Dirección: Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen Rep.
Fed. de Alemania.

Teléfono: 326 42 70

Fax: 2126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Aachen, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá

Teléfono: 326 42 70

Fax: 212 64 26

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 17.159.681 TP 10.784

④

Número de expediente:

01-000.528

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada Errores de transcripción y traducción

⑥

Comprobante de pago No. 8.982

Fecha 14/02/01

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes, si fuere el caso.



Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

267
260

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 8,982
FECHA : FEBRERO 14 DE 2001

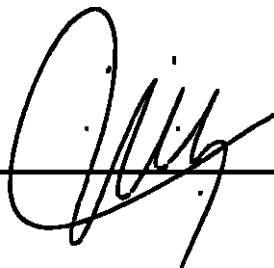
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	2495522	14/02/2001	3,705,680.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	73,440.00
		TOTAL :	73,440.00

SON: SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

265

261

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos, procedimiento para su preparación, su uso para la preparación de medicamentos y medicamentos que contienen estos compuestos.

26
762

La presente invención se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos, así como procedimientos para su preparación, su uso para la preparación de medicamentos y medicamentos que contienen estos compuestos.

El tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una demanda universal de terapias de alta eficacia para el tratamiento focalizado y adecuado para los pacientes de estados algésicos crónicos y no crónicos entendiéndose para esto un tratamiento exitoso del dolor satisfactorio para el paciente. Esta queda demostrado por la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

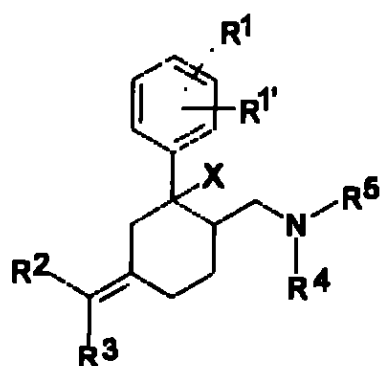
Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina tienen buena eficacia en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo su uso queda limitado por los efectos secundarios conocidos como por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, adicción, dependencia y desarrollo de tolerancia. Por lo tanto solamente pueden ser administrados bajo precauciones determinadas como por ejemplo posologías especiales durante un lapso prolongado o en mayores dosificaciones Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990}. Además tiene menor eficacia en algunos estados del dolor, particularmente dolores neuropáticos.

263

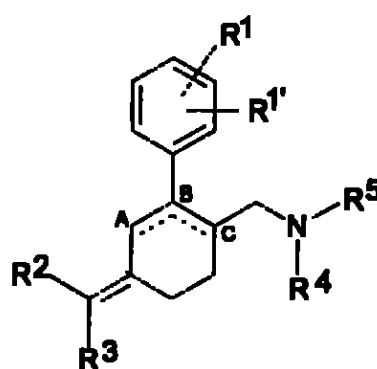
Otro terapéutico conocido para el tratamiento de dolores intensos es el clorhidrato de tramadol (Clorhidrato de (1RS,2RS)-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenilciclohexanol. Este compuesto tiene una situación particular entre los analgésicos de efecto central porque produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)), participando del efecto analgésico tanto los enantiómeros del tramadol como también los enantiómeros de los metabolitos del tramadol (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)). Sin embargo incluso el tramadol no carece de efectos secundarios.

Una finalidad de la invención consiste en proponer sustancias de efecto analgésico adecuados para la terapia del dolor. Además estas sustancias deben tener mínimos efectos secundarios, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación.

Esta finalidad se cumple por los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos de la presente invención. Por lo tanto un objeto de la presente invención son derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula general I o Ia, también en forma de sus diastereómeros, o enantiómeros, 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 $R^{1'}$ representan independientemente entre sí, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} alquinilo, cualquiera de ellos ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, F, Cl, Br, I, $NR^6R^{6'}$, NO_2 , CN, OR^6 , SR^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, cada uno de ellos ramificado o no ramificado o no sustituido o mono o polisustituido, C_3 - C_7 -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 N, S u O, alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido o,

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

X representa H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^7 u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, estando elegido R^7 del grupo que comprende

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o poli o monosustituido o un heterociclo correspondiente en que 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 B o entre el átomo de carbono B y el átomo de carbono C,

R^4 y R^5 independientemente entre sí representan

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que 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

R^4 y R^5 conjuntamente forman C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado y 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 NR^8 , estando elegido R^8 del grupo que comprende

H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado y no sustituidos o mono o polisustituidos, y

R^2 , R^3 independientes entre sí representan

R^9 ó YR^9 en donde Y representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, estando elegido R^9 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_{18} -alquilo, C_2 - C_{18} -alquenilo o C_2 - C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, ó un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{10} , estando elegido R^{10} del grupo que comprende

267 271

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido 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 o S(O₂)R¹¹, estando elegido R¹¹ 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 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 sí del grupo que comprende

H, O, C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, C₂-C₁₈-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 que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{15} , estando elegido R^{15} del grupo que comprende

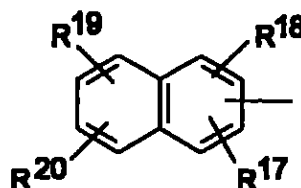
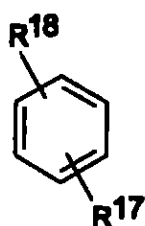
H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido;

arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, o

R^{13} y R^{14} en conjunto forman un $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O, o NR^{16} estando elegido R^{16} del grupo que comprende

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o

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

273
269

o.

estando elegidos R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ independientemente entre sí 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-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, o C₂-C₁₈-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 que un átomo de carbono en el ciclo está 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;

274
270

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

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} , $S(O)R^{23}$ o $S(O_2)R^{23}$, estando elegido R^{23} del grupo que comprende

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo, o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, 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 S, O o NR^{24} estando elegido R^{24} del grupo que comprende

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -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;

$NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}C(O)R^{26}$, $C(O)NR^{25}R^{26}$ o $S(O_2)NR^{25}R^{26}$, estando elegido R^{25} y R^{26} independientemente entre sí del grupo que comprende

H; C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no

275
271

sustituido o mono o polisustituidos, 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 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 mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o

R²⁵ y R²⁶ conjuntamente forman un C₃-C₇-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que 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.

En relación con las definiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo o el correspondiente heterociclo sustituidos, se entiende en el sentido de la presente invención la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I,

276
272

NH₂, SH u OH, y bajo la definición de radicales polisustituídos se entienden aquellos que están varias veces sustituídos tanto en átomos distintos como en los mismo átomos, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de carbono en el caso de CF₃ o en átomos distintos en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

Además -C(O)- representa la estructura



teniendo también la misma estructura los radicales -C(S)- o -S(O)- y -S(O₂)-

La definición "C₁-C₈-alquilo" o "C₁-C₁₀-alquilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 hasta 8 ó 10 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neopentilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano o n-decano.

La definición "C₁-C₁₈-alquilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 a 18 átomos de carbono. Como ejemplo pueden citarse, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neo-pentilo, n-hexano, n-heptano, n-

277
219

octano, n-nonano, n-decano, n-undecano, n-dodecano, n-tridecano, n-tetradecano, n-pentadecano, n-hexadecano, n-heptadecano o n-octadecano, no sustituidos o mono o polisustituidos.

La definición "C₂-C₁₀-alquenilo" o "C₂-C₁₀-alquinilo" o "C₂-C₁₈-alquenilo" o "C₂-C₁₈-alquinilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 2 hasta 8 o 2 hasta 18 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo sustituidos o mono o polisustituidos o propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo no sustituidos o mono o polisustituidos.

La expresión C₃-C₇-cicloalquilo significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos cíclicos de 3 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, saturados o insaturados, no sustituidos, mono o polisustituidos. En el alcance de la presente invención se entiende bajo un "heterociclo correspondiente" un C₃-C₇-cicloalquilo, en donde un átomo de carbono en el ciclo ha sido sustituido por S, O o N. Como ejemplos pueden citarse pirrolidina, pirano, tiolano, piperidina o tetrahydrofurano.

278
274

La expresión "arilo" significa en el alcance de la presente invención fenilos o naftilos.

La expresión "alquilarilo" significa en el alcance de la presente invención radicales arilo sustituidos al menos con C₁-C₁₀-alquileo, teniendo las expresiones arilo y alquilo el significado arriba indicado. De este grupo pueden citarse particularmente benzarilo.

La expresión "heteroarilo" significa en el alcance de la presente invención sistemas cíclicos de 5 ó 6 átomos, preferiblemente con sistemas cíclicos condensados que contienen uno o dos heteroátomos elegidos del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y/o azufre. En este grupo pueden citarse como ejemplos furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

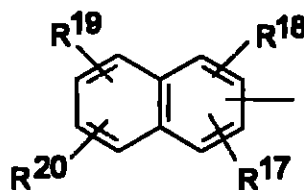
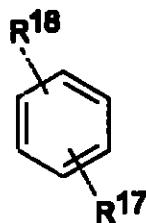
En lo que respecta a arilo, alquilarilo o heteroarilo, se entiende en el alcance de la presente invención bajo mono o polisustituidos la sustitución en el sistema cíclico en el mismo átomo o en átomos distintos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃; C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₈-alqueno, C₂-C₈-alquino o arilo, mono o polisustituidos o no sustituidos particularmente fenilo.

274
25

Bajo la definición de sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable se entiende en el sentido de la presente invención sales de la correspondiente sustancia activa con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables, particularmente al usarlos en seres humanos y/o mamíferos. Se prefiere particularmente el clorhidrato.

En los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos de la presente invención de la fórmula general I o Ia, R^2 y R^3 tienen significados distintos y/o R^3 representa H o CH_3 , preferiblemente H, mientras R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados ya definidos.

En otros derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos preferidos de la presente invención según la fórmula general I o Ia, R^2 está elegido entre los radicales,

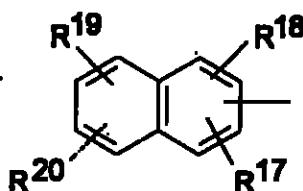


o

teniendo R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} así como R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X uno de los significados ya indicados, o R^2 representa C_{1-3} -alquilo.

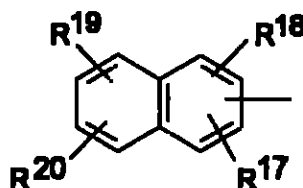
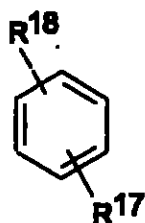
280
276

En otros derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos preferidos de la presente invención según la fórmula general I o Ia, R^2 representa el radical



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

En otra realización preferida de la presente invención los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos de la presente invención según la fórmula general I o Ia, R^2 está elegidos entre los compuestos



o

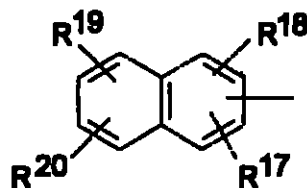
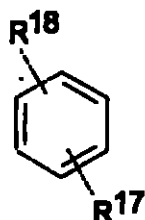
en donde R^{17} y R^{18} tienen distintos significados y/o R^{18} representa R^{21} estando elegido R^{21} del grupo que comprende H, F, Cl, Br, I, CF_3 u OR_{23} y en donde R^{23} está elegido entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo,

285

277

mientras R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X así como R^{17} , R^{19} y R^{20} tienen alguno de los significados ya indicado para los mismos.

En otros derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos preferidos de la presente invención según las fórmulas general I, Ia, R^2 está elegido entre



o

en donde R^{17} está elegido entre

R^{21} , a su vez elegido entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $C(O)R^{22}$ o $C(O)OR^{23}$, preferiblemente H, F, Cl, $C(O)OR^{23}$, estando elegido R^{23} entre 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 ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o isobutilo, con particular preferencia H, CH_3 , C_2H_5 , o isobutilo;

$C(O)NR^{25}R^{26}$ estando elegido R^{25} y R^{26} independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O; C_1-C_{18} -alquilo, particularmente C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no

262
278

sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente C_2H_5 ; o

ZR^{21} donde Z representa CH_2 o C_2H_4 , preferiblemente CH_2 , y R^{21} está elegido del grupo que comprende

OR^{23} , $OC(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$ o $C(O)OR^{23}$ preferiblemente

OR^{23} , estando elegido R^{23} a su vez del grupo que comprende

H, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo, o C_2-C_6 -alquinilo, particularmente C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente H;

$C(O)NR^{25}R^{26}$ estando elegidos R^{25} y R^{26} independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O, C_1-C_{16} -alquilo, particularmente C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo;

mientras 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 para los mismos.

279 283

En otros derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos preferidos de la presente invención según las fórmulas generales I o Ia .

R^1 está elegido de 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 entre H, F, Cl, SCH_3 u OCH_3 , preferiblemente H

y/o X está elegido entre

H, F, Br, I, Cl, OR^7 , preferiblemente H, F, Cl, OR^7 , siendo $R^7 = H$ u 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, mono o polisustituido o no sustituido, preferiblemente CH_3 , mientras R^2 y R^3 tienen uno de los significados ya indicados para los mismos.

Se prefieren particularmente los siguientes derivados de aminometil-fenil-ciclohexano

284
280

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,

285

281

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

286
282

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,

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,

283

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,

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-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

ácido rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

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

ácido (+)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido (-)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-

289

285

ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,
rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-
ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,
ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,
ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,
ácido rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,
ácido rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,
ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,
ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

290

286

ácido rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

E-[4-etiliden-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

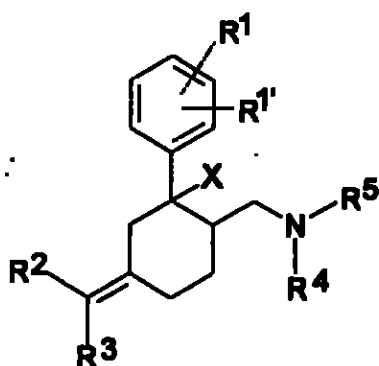
[4-isopropiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

E-[2-(3-metoxi-fenil)-4-propiliden-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

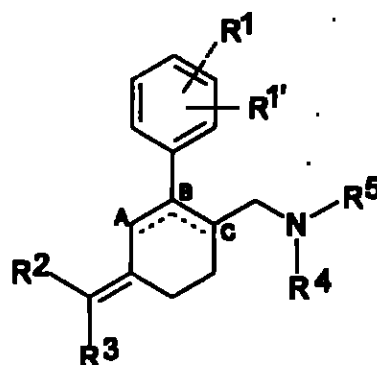
E-[4-butiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

así como sus sales, particularmente clorhidratos.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la fórmula general I o Ia,



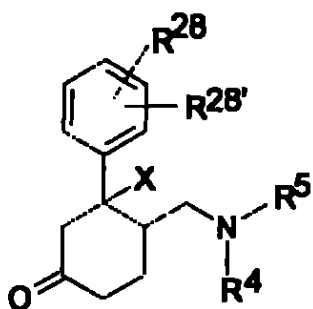
I



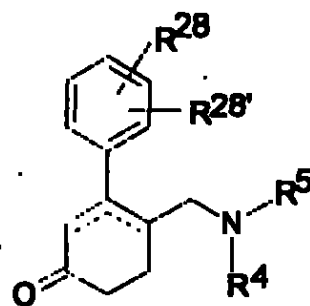
Ia

en que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados arriba indicados en el cual ciclohexanonas de las fórmulas II o IIa,

25/11
28/11

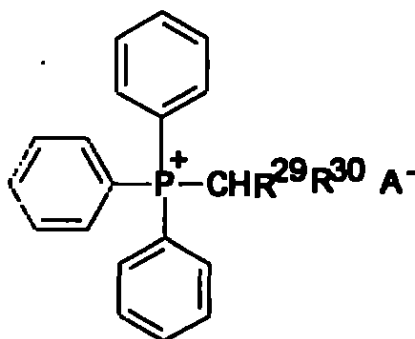


II



IIa

en que R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados arriba indicados y R^{28} tiene uno de los significados indicados para R^1 y $R^{28'}$ uno de los significados indicados 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



III

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

342
288

Los solventes orgánicos preferidos son benceno, tolueno o un hidrocarburo clorado y como bases se utilizan preferiblemente butilato terciario de potasio o hidruro de sodio. Además la temperatura de la reacción, particularmente durante la reacción de Wittig, se mantiene preferiblemente entre 50°C y 90°C.

Bajo las condiciones de reacción citadas los grupos OH, SH y NH₂ pueden sufrir reacciones secundarias indeseables. Por lo tanto es preferible acoplarlas a grupos protectores o en el caso de NH₂ sustituirlo por NO₂ y después de la reacción de Wittig separar los grupos protectores o reducir el grupo NO₂. Por lo tanto otro objeto de la invención es una variante del procedimiento arriba descrito en el cual en R²⁸ y R^{28'} según la fórmula II o IIa y/o R²⁹ y/o R³⁰ según la fórmula III al menos un grupo OH es sustituido por un grupo OSi(Ph)₂ter-butilo, al menos un grupo SH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH₂ es sustituido por un radical NO₂ y una vez terminada la reacción de Wittig se desdobla al menos un grupo OSi(Ph)₂ter-butilo con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o al menos un grupo p-metoxibencilo con una metalamina, preferiblemente sodioamina, y/o se reduce al menos un grupo NO₂ a NH₂.

Además los grupos ácido carboxílico o ácido tiocarboxílico pueden no ser estables bajo las condiciones de la reacción de Wittig de manera que es preferible hacer reaccionar sus ésteres metílicos en la reacción de Wittig, saponificando luego el producto de la reacción de Wittig con solución de KOH o solución de NaOH en metanol a una temperatura de 40°C a 60°C. Por lo tanto otro objeto de la invención es una variante del procedimiento arriba descrito en el cual después de la reacción de Wittig un producto del procedimiento con al menos un grupo $C(O)OCH_3$, $OC(O)OCH_3$, y/o $C(S)OCH_3$ se saponifica con solución de KOH o NaOH en metanol a 40°C - 60°C.

Las reacciones transcurren en forma específica y con altos rendimientos. Sin embargo generalmente se necesita una purificación de los compuestos obtenidos en las diversas secuencias de reacción, particularmente el producto final. La purificación se realiza preferiblemente por cristalización o por métodos cromatográficos, particularmente cromatografía en columna.

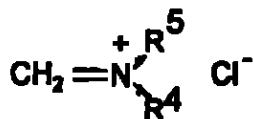
Los compuestos de las fórmulas I o Ia pueden salificarse en forma convencional con ácido fisiológicamente tolerables, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico

289
290

y/o aspártico. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, tal como éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación de los clorhidratos, es particularmente adecuado el trimetilclorosilano en solución acuosa.

Los ciclohexanonas de las fórmulas II o IIa respectivamente se preparan haciendo reaccionar primeramente 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ona con sales de imonio de la fórmula IV o con formaldehído y una amina de la fórmula general V. A continuación las bases de Mannich resultantes se hacen reaccionar con un compuesto organometálico de la fórmula VI, en la cual Z representa MgCl, MgBr, MgI o litio. La reacción de las bases de Mannich con un compuesto de Grignard de la fórmula general VI, en el cual Z representa MgCl, MgBr o MgI o con un compuesto lítioorgánico de la fórmula VI en que Z representa Li puede llevarse a cabo en un éter alifático, por ejemplo éter dietílico y/o tetrahidrofurano a temperaturas entre -70°C y 60°C. La reacción de un compuesto de Grignard de la fórmula general VI puede tener lugar con o sin agregados de un correactivo. Al utilizar un correactivo se prefiere 1,2-dibromometano.

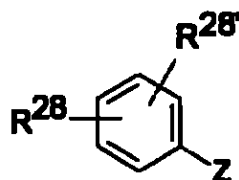
291



IV

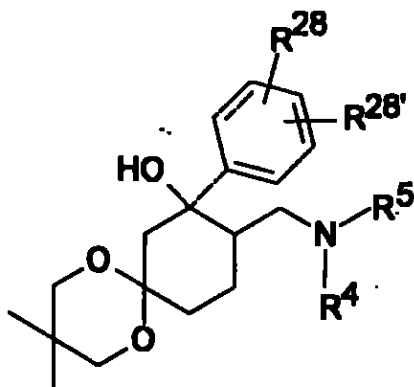


V



VI

Se obtienen así primeramente productos de la fórmula general VII



VII

Los compuestos de la fórmula IIa se obtienen haciendo reaccionar productos de la fórmula general VII con ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, fórmico o acético a temperatura ambiente. Luego se hidrogenan los productos resultantes con hidrógeno catalíticamente activado usando como catalizador, platino o paladio absorbido sobre un soporte tal como carbón activado, dando compuestos de la fórmula II con X = H. La hidrogenación se realiza en un solvente, tal como acetato de etilo o un alcohol C₁-C₄-alquílico, a presiones de 0,1 a 10 x 10⁵ Pa y temperaturas de 20°C hasta 80°C.

296
292

Los compuestos de la fórmula II con X igual OH, se obtienen haciendo reaccionar productos de la fórmula general VII con ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, a temperaturas entre 5°C y 10°.

Los compuestos de la fórmula II con X igual a F, Cl, Br o CF₃, se obtienen por intercambio de OH contra F, Cl, Br, I, o CF₃ respectivamente, por procedimientos convencionales.

Los compuestos de la fórmula general II con X igual OR⁷, se obtienen por eterificación del grupo OH con un haluro de la fórmula VIII



VIII

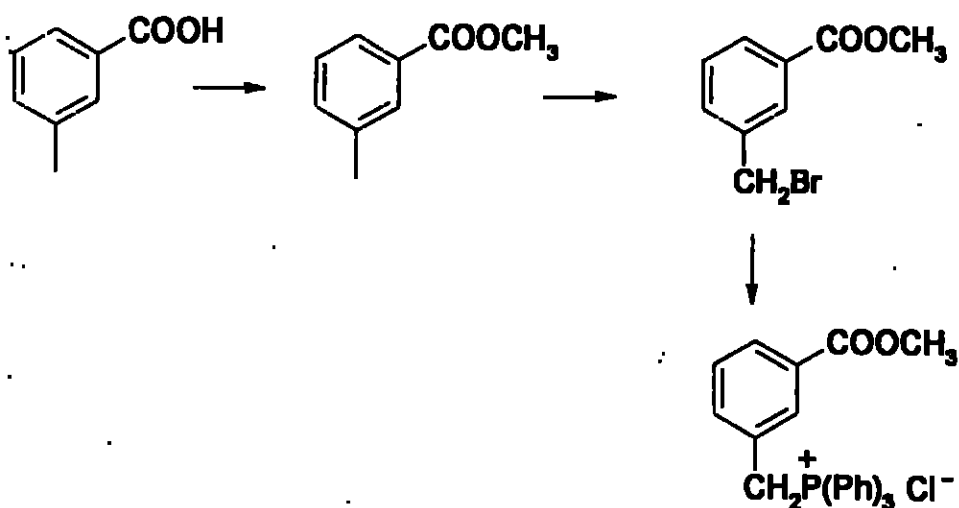
Los compuestos de la fórmula general II con X igual OC(O)R⁷ se obtienen por esterificación de los grupos OH con un cloruro de ácido de la fórmula IX,



IX

La mayoría de las sales de alquiltrifenilfosfonio sustituidas utilizados en el proceso de preparación, se otienen en forma comercial. En algunos casos excepcionales éstas deben ser sintetizadas. Como ejemplo de la síntesis de las sales de

alquiltrifenilfosfónio sustituido puede citarse el bromuro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio.

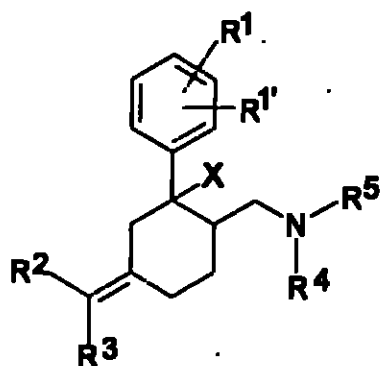


Este se prepara de la siguiente manera: ácido 3-toluico se convierte con metanol en presencia de ácido sulfúrico en 3-toluate de metilo, que se hace reaccionar con N-bromosuccinimida para dar 3-bromometil-benzoato de metilo. La reacción de bromometil-benzoato de metilo con trifenilfosfano, da lugar, finalmente al bromuro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifosfonio.

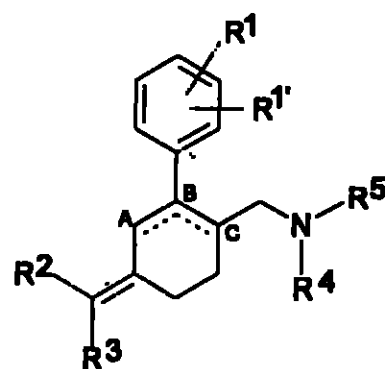
Los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituidos de la presente invención son toxicológicamente inocuos de manera que son adecuados como sustancia activa farmacéutica en medicamentos.

Por lo tanto otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un

derivado de aminometil-fenil-ciclohexano, sustituido de las fórmulas generales I, o Ia,



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, en forma de sus diastereómeros o enantiómeros, así como su base libre o una sal formada con ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato.

Se prefieren particularmente medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido elegido del grupo que comprende:

rac-cis-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-cicloheilmetil]-
diametilamina

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

295 299

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

rac-cis-2-[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,

Z-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-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-2-fluoro-benzoato de etilo,

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

300
296

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,

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,

297 301

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,
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,

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-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
Acido rac-trans-E-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
ácido rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
rac-cis-E-3-[3-cloro-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo,
ácido (+)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
ácido (-)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,
rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,
rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,
ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden

metil)-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

E-[4-etiliden-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-

dimetil-amina,

[4-isopropiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-

dimetil-amina,

E-[2-(3-metoxi-fenil)-4-propiliden-ciclohex-2-enilmetil]-

dimetil-amina,

E-[4-butiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-

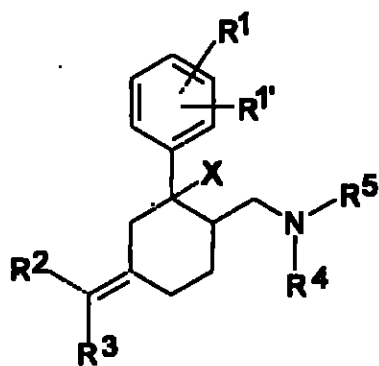
dimetil-amina,

como base libre o en forma de una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente clorhidrato.

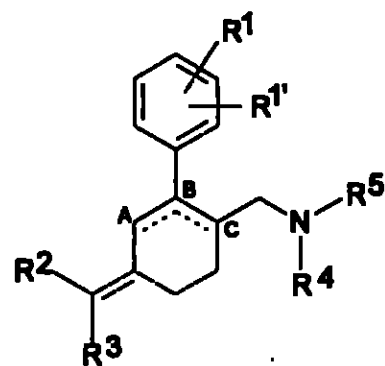
Los medicamentos según la presente invención contienen además de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la presente invención vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden ser administrados como formas medicamentosas líquidas en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, como formas medicamentosas semisólidas, tales como granulados, tabletas, pellas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de los excipientes, así como de las cantidades de los mismos a utilizar dependen de la aplicación del medicamento por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos

y jarabes y para la aplicación parenteral, tópica, inhalativa, son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como sprays. Los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido según la presente invención en un depósito en forma disuelta en un emplasto, preferiblemente con agregado de medios que favorecen la penetración en la piel son formas de aplicación percutáneas adecuadas. Las formas de preparación aplicables por vía oral o subcutánea pueden liberar los derivados de aminometil-metil-ciclohexano sustituidos de la presente invención en forma retardada. La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad. Generalmente se aplican 50 a 500 mg/kg de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido según la presente invención.

Preferiblemente, los derivados de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de la presente invención son utilizados para la terapia analgésica, de manera que otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de las fórmulas general I o Ia



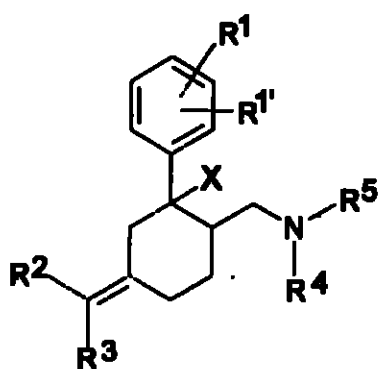
I



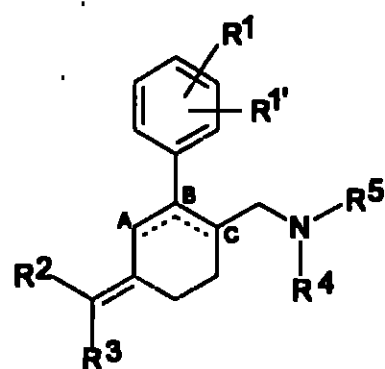
Ia

en que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tiene uno de los significados arriba indicados, en forma de sus diastereómeros o enantiómeros así como la 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.

Imprevisiblemente se ha verificado que los derivados de aminometil-metil-ciclohexano sustituido según la presente invención son muy adecuados para otras indicaciones, particularmente para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea, pero también en otras indicaciones. Por lo tanto otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexano sustituido de las fórmulas generales I o Ia,



I



Ia

en que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tiene uno de los significados indicados, 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 así como particularmente incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos describen compuestos según la presente invención, su preparación y el ensayo de su eficacia.

Se han tenido en cuenta las siguientes particularidades:

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Todas las temperaturas son sin corregir.

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

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

Las proporciones de mezcla de los eluyentes para todos los ensayos cromatográficos siempre están indicados en volumen/volumen.

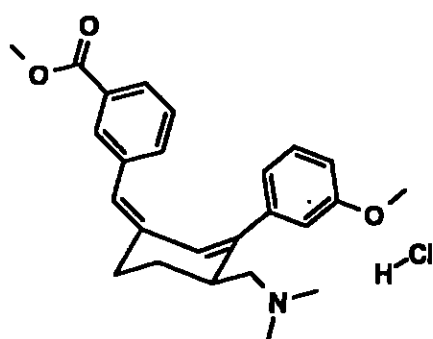
La indicación éter significa éter dietílico.

Salvo indicación en contrario, se utilizó eter de petróleo con un intervalo de ebullición de 50°C-70°C.

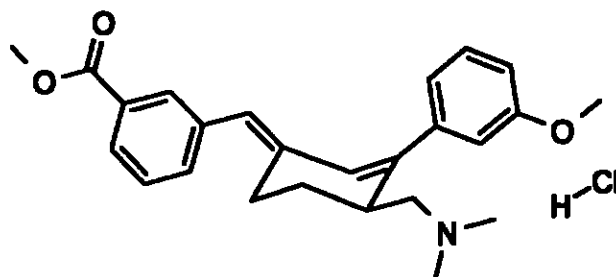
Los compuestos están numerados y las indicaciones entre paréntesis corresponden en principio al número del correspondiente compuesto.

Ejemplo 1

Clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (9) y clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (10)



(9)



(10)

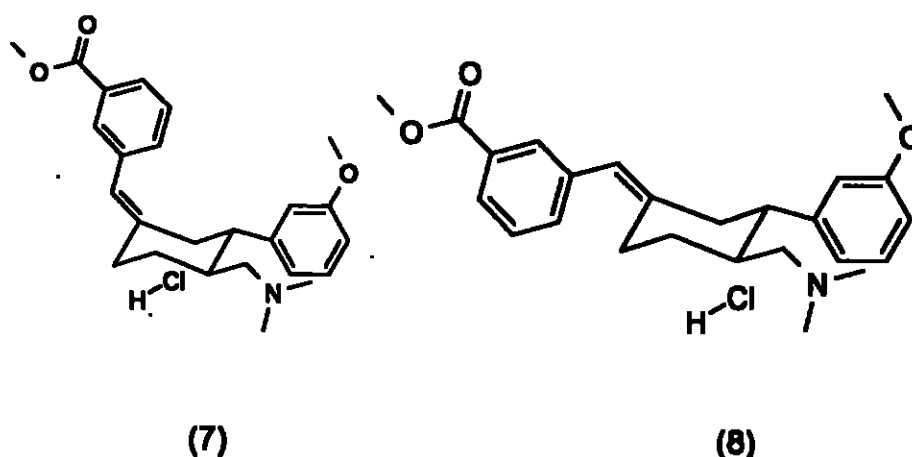
42,6 g de butilato terciario de potasio y 169,8 g de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metil-trifenil-fosfonio se suspenden bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente en 1,5 l de tolueno para análisis y luego se agita durante 1 hora a 70°C. A esta temperatura se agregan 10 g de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en 100 ml de tolueno p.a. y se agita durante 3 días a 70°C. La mezcla de la reacción se descompone con 500 ml de agua. Se separan las fases y la fase acuosa fue lavada tres veces con sendas porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y luego se eliminó el solvente al vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de 150 ml de acetato de etilo y 150 ml de éter diisopropílico. Los sólidos precipitados fueron separados por filtración y lavados con éter diisopropílico. De las fases orgánicas reunidas se eliminó el solvente bajo vacío. El residuo fue purificado sobre columna cromatográfico

307 311

de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Como primera fracción de producto se obtuvieron 5,3 g de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo en forma de un aceite de color naranja amarillento. Para la preparación del clorhidrato se disolvió el aceite en 100 ml de acetona, se agregó una cantidad equimolar de dimetilclorosilano y agua. Se obtuvieron así 5 g (30,7% del rendimiento teórico) del compuesto 10 del título en forma de cristales blancos. Como segunda fracción del producto se obtuvieron 4 g de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo también en forma de un aceite de color naranja amarillento. Para liberar el clorhidrato se disolvió el aceite en 100 ml de acetona se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua obteniéndose 3,5 g (21,5% del rendimiento teórico) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

Ejemplo 2:

Clorhidrato de rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (7) y clorhidrato de rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (8)



(7)

(8)

Utilizando *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona en lugar de dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en el Ejemplo 1, se obtuvieron por la técnica descrita en el Ejemplo 1:

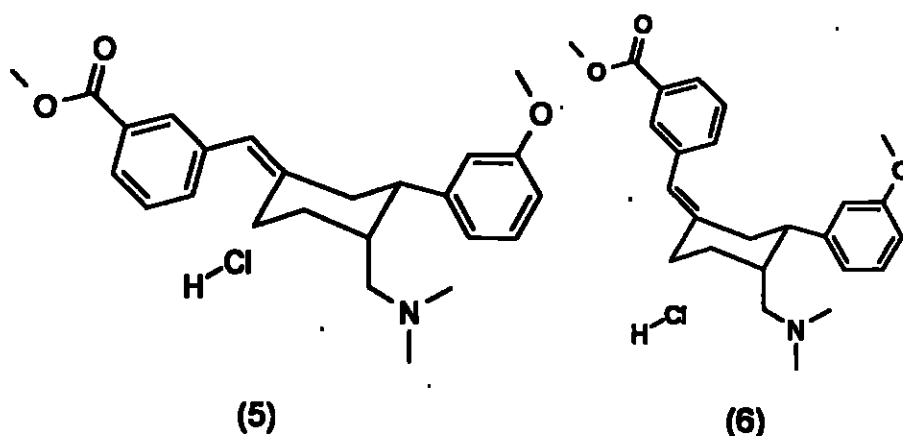
Clorhidrato de *rac-trans-E*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (8)

Clorhidrato de *rac-trans-Z*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (7)

Ejemplo 3:

Clorhidrato de *rac-cis-Z*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (6) y

Clorhidrato de *rac-cis-E*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (5)



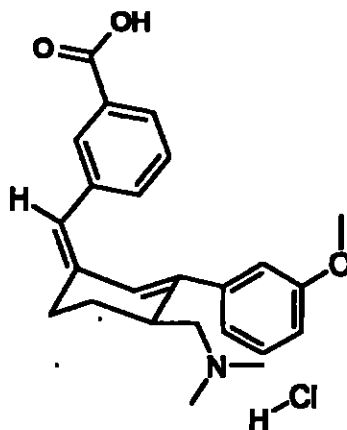
Utilizando *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona en lugar de dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en el Ejemplo 1, se obtuvieron por la técnica descrita en el Ejemplo 1:

Clorhidrato de *rac-cis*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metil (5)

Clorhidrato de *rac-cis*-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (6)

Ejemplo 4:

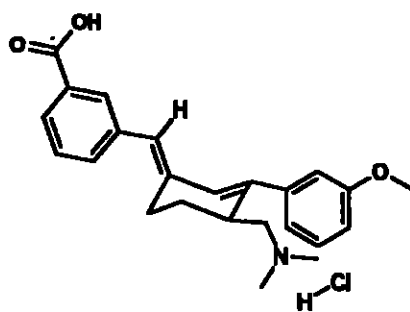
Clorhidrato de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (14)



3 g del Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex(2-enilidenmetil)]-benzoato de metilo como base se disolvieron en 30 ml de metanol y se agregaron 30 ml de solución de hidróxido de potasio 1 n. Se agitó durante 2 horas a 60°C. Una vez enfriada la mezcla de reacción a temperatura ambiente se agregó ácido clorhídrico 1n a la mezcla hasta llegar a pH 4. Se separaron las fases y la fase acuosa fue lavada tres veces con sendas porciones de 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente al vacío. Se obtuvieron así 2,7 g de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico base en forma de un aceite de color anaranjado amarillo. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 10 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua. Se obtuvieron así 2,4 g de clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (14) (con un rendimiento de 77,7% del teórico) en forma de cristales blancos.

Ejemplo 5:

Clorhidrato de ácido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (15)

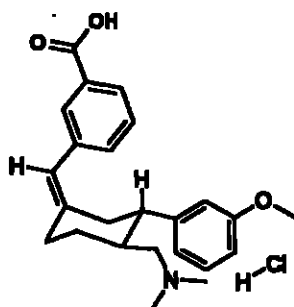


(15)

Utilizando E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base preparado según el Ejemplo 1, en lugar de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el Ejemplo 4, se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 4 clorhidrato de ácido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (15).

Ejemplo 6:

Clorhidrato de ácido rac-trans-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiliden etil]-benzoico; (17)

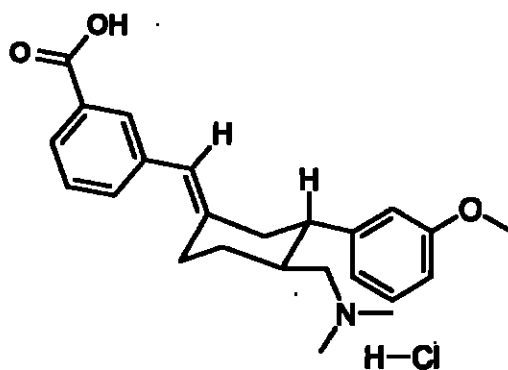


(17)

Utilizando *rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato* de metilo base, preparado según el Ejemplo 2, en lugar de *Z-3[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato* de metilo en el Ejemplo 4 se obtuvo por la técnica descrita en el ejemplo 4 clorhidrato de ácido *rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiliden]-metil-benzoico* (17).

Ejemplo 7:

Clorhidrato de ácido *rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico* (18)



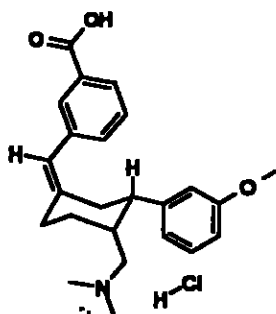
(18)

Utilizando *rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato* de metilo base obtenido según el Ejemplo 2, en lugar de *Z-3-[4-dimetilaminometil)-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato* de metilo base en el Ejemplo 4 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 4 clorhidrato de ácido *rac-trans-E-3[4-*

dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)ciclohexiliden-metil]-benzoico (18).

Ejemplo 8:

Clorhidrato de ácido *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico* (27)

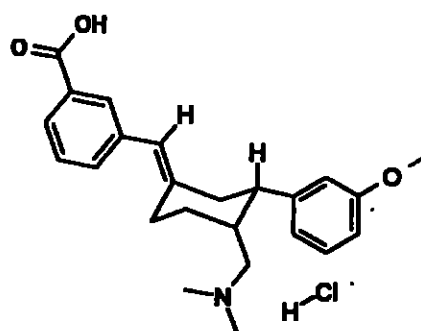


(27)

Utilizando *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato* de metilo base, preparado según el Ejemplo 3, en lugar de *Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato* de metilo base en el Ejemplo 4 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 4 clorhidrato de ácido *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico* (27).

Ejemplo 9:

Clorhidrato de ácido *rac-cis-E-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico* (26)

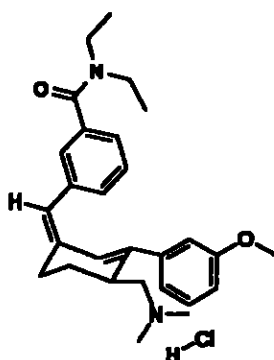


(26)

Utilizando *rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato* de metil base, preparado según el Ejemplo 3, en lugar de *Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato* de metilo base en el Ejemplo 4 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 4 clorhidrato de ácido *rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico* (26).

Ejemplo 10:

Clorhidrato de *Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietyl-benzamida* (34)



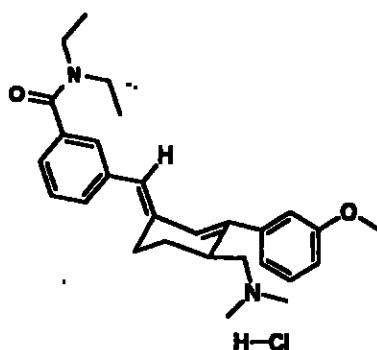
(34)

1,8 g del ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico base preparado según el Ejemplo 4 se disolvieron en 50 ml de dimetilformamida p.a. y se agregaron a una temperatura de 0°C a 15°C 2 g de DCC y 1,1 g de hidroxisuccinimida. Se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se agregó a esta temperatura 2 ml de dietilamina, por gotas. Se agitó otra hora a 0°C y luego 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se invirtió sobre 300 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego se extrajo tres veces con sendas porciones de 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron lavadas con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego secadas sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo fue cromatografiado sobre sílica gel con acetato de etilo/metanol = 6/5. Se obtuvieron así 0,87 g de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietilbenzamida base en forma de un aceite de color naranja

amarillento. Para liberar el clorhidrato se disolvió el aceite en 5 ml de acetona y se agregaron cantidades equimolares de trimetilclorosilano y agua, obteniéndose 0,52 g (22,1 % del rendimiento teórico) del compuesto 34 del título en forma de cristales blancos.

Ejemplo 11:

Clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (31)

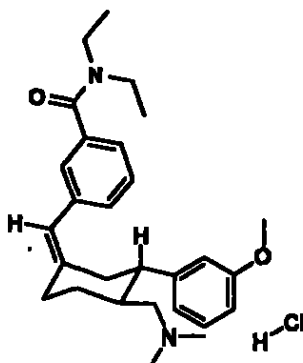


(31)

Utilizando ácido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico como base, que fue preparado según el Ejemplo 5, en lugar de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico en el Ejemplo 10 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 10 clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (31).

Ejemplo 12:

Clorhidrato de *rac-trans*-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (36)

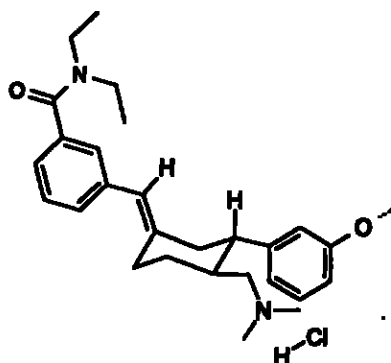


(36)

Utilizando ácido *rac-trans*-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico como base, que fue preparado según el Ejemplo 6, en lugar de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil] benzoico en el Ejemplo 10 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 10 clorhidrato de *rac-trans*-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (36)

Ejemplo 13:

Clorhidrato de *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (32)

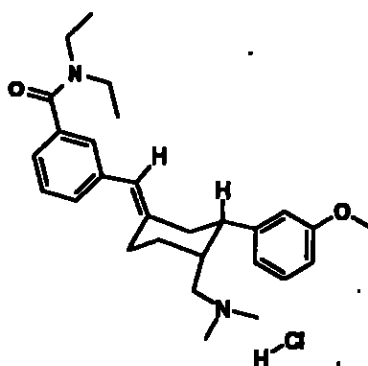


(32)

Utilizando ácido *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico como base, preparado según el Ejemplo 7, en lugar de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil] benzoico en el Ejemplo 10 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 10 el clorhidrato de *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (32).

Ejemplo 14:

Clorhidrato de *rac-cis*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (35)

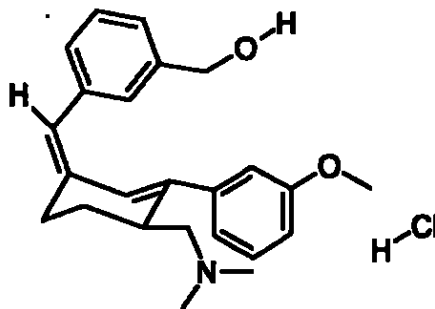


(35)

Utilizando ácido *rac-cis*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico como base, preparado según el Ejemplo 9, en lugar de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico en el Ejemplo 10 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 10 clorhidrato de *rac-cis*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida (35).

Ejemplo 15:

Clorhidrato de Z-{3-[3-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-fenil}-metanol; (25)



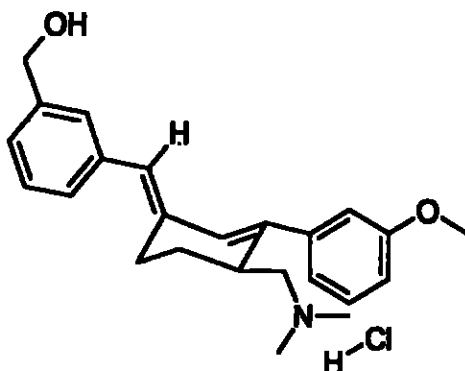
(25)

Bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una solución de 50 ml de hidruro de diisobutilaluminio (al 25% en tolueno). Luego se agregó por gotas a temperatura ambiente 1 g de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-enilidenmetil-benzoato de metilo base, preparado según el Ejemplo 1, disuelto en 100 ml de tolueno p.a. Se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción se enfrió la mezcla a 0°C y se descompuso la mezcla de reacción con una mezcla de 25 ml de etanol y 20 ml de agua. El precipitado resultante fue filtrado por succión y lavado con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y luego se eliminó el solvente al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Se obtuvieron así 580 mg del compuesto del título como base. Para la preparación del clorhidrato se disolvió la base en 20 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua,

obteniéndose 550 mg de clorhidrato de Z-(3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil-fenil]-metanol, (25), en forma de cristales blancos (con un rendimiento de 52,9% del teórico).

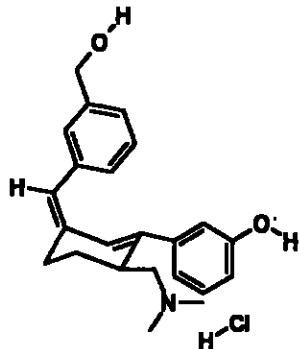
Ejemplo 16:

Clorhidrato de E-{3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-fenil}-metanol; (16)

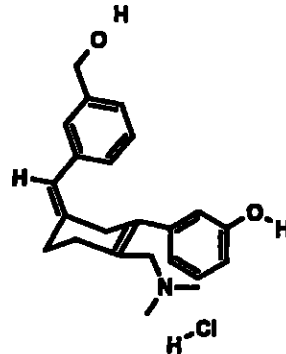


322 326

Clorhidrato de Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol (40) y clorhidrato de Z-3-[2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol (24)



(40)



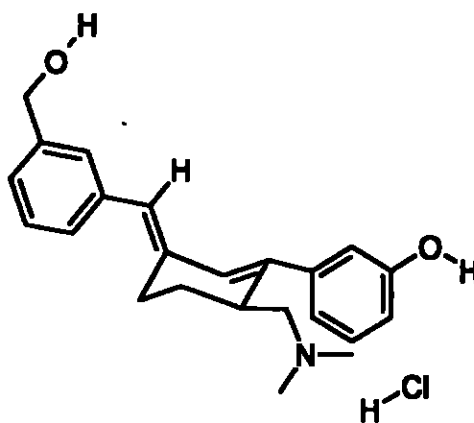
(24)

Bajo atmósfera de hidrógeno se prepararon 100 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (al 25% en peso en tolueno). Luego se agregó por gotas y a temperatura ambiente 1 g de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base preparado según el Ejemplo 1, disuelto en 100 ml de tolueno p.a. Se calentó a reflujo durante 6 horas. Una vez terminada la reacción se enfrió la mezcla a 0°C y se descompuso con una mezcla de 25 ml de etanol y 20 ml de agua. El precipitado resultante fue filtrado por succión y lavado con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y luego se eliminó el solvente al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de

etilo/metanol = 9/1. Se obtuvo como primera fracción de producto 200 mg de Z-3-[2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol base. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 20 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua, obteniéndose 180 mg (17,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de Z-3-[2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol (24), en forma de cristales blancos. Como segunda fracción de producto se obtuvieron 440 mg de Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol base. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 20 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua. Se obtuvieron 410 mg (40,9 % del rendimiento teórico) de clorhidrato de Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol (40), en forma de cristales blancos.

Ejemplo 18:

Clorhidrato de E-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol. (22).



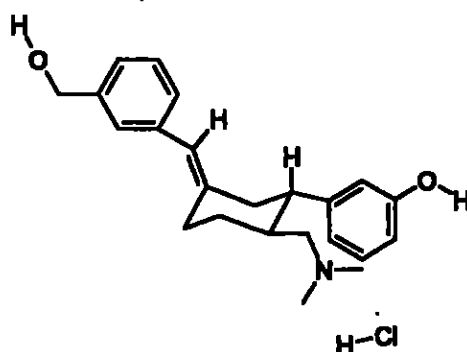
(22)

Utilizando E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base, preparado según el Ejemplo 1, en lugar de,
 Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el Ejemplo 17 y por la técnica del Ejemplo 17 se obtuvo solamente clorhidrato de E-3-[6-dimetilaminometil-3-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol (22).

Ejemplo 19:

Clorhidrato de *rac-trans*-E-[3-(2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohexil)-fenol (19)

325 329

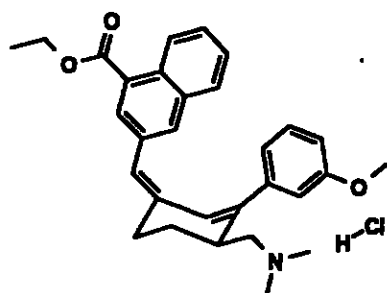


(19)

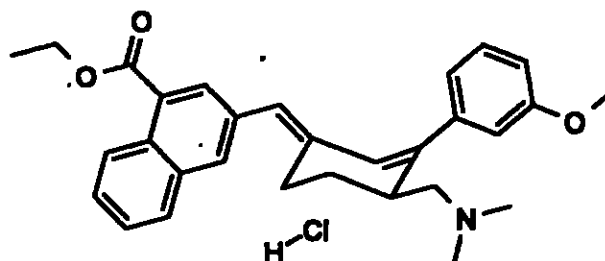
Utilizando *rac-trans*-E-3[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo base preparado según el Ejemplo 2, en lugar de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el Ejemplo 17, se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 17 solamente clorhidrato de *rac-trans*-E-[3-(2-dimetilaminometil-5-(3-hidroximetil-benciliden)-ciclohexil)-fenol (19).

Ejemplo 20:

Clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo (11) y clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo (12).



(11)

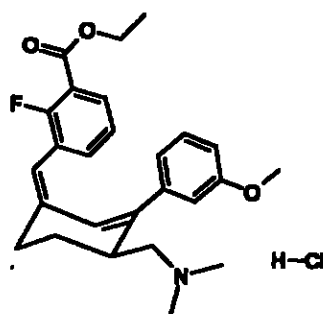


(12)

Utilizando cloruro de 3-(naftil-1-carboxilato de etilo)-metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio en el Ejemplo 1, se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 1, clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo, (11) y clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-2-enilidenmetil]-naftalen-1-carboxilato de etilo (12).

Ejemplo 21:

Clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-2-fluoro-benzoato de etilo (13)

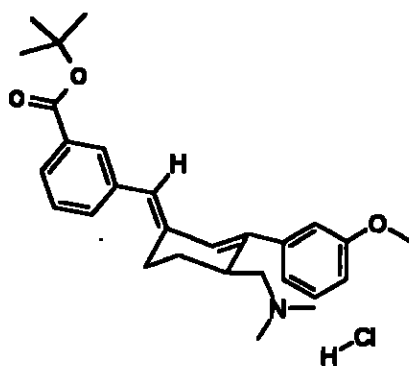


(13)

Utilizano cloruro de (2-fluoro-3-benzoato de etilo)-metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de (3-benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio en el Ejemplo 1 se obtuvo por la técnica descrito en el Ejemplo 1 exclusivamente clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil] -2-fluoro-benzoato de etilo (13).

Ejemplo 22:

Clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de butilo terciario (21)



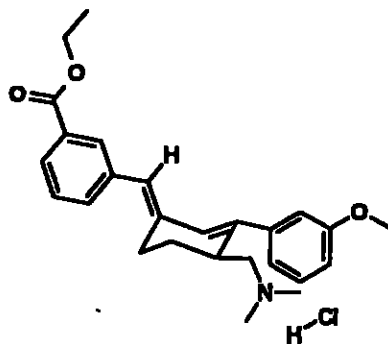
(21)

3B 332

Utilizando cloruro de (3-benzoato de ter-butilo)-metil-trimetilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metil-trifenilfosfonio en el Ejemplo 1 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 1, exclusivamente clorhidrato de éster butílico terciario de ácido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (21).

Ejemplo 23:

Clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de etilo; (33)

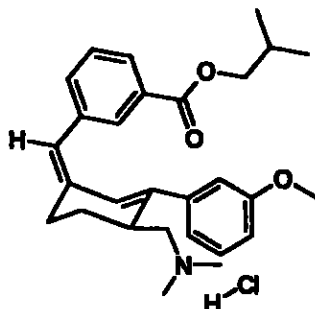


(33)

Utilizando cloruro de (3-benzoato de etilo)metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de (3-benzoato de metilo)metiltrifenilfosfonio del Ejemplo 1 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 1 exclusivamente clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de etilo (33).

Ejemplo 24:

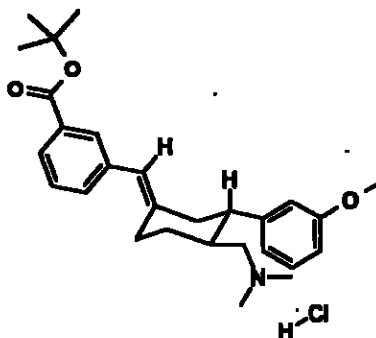
Clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de isobutilo (39)



Utilizando cloruro de (3-benzoato de isobutilo)-metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio en el Ejemplo 1 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 1, exclusivamente clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de isobutilo, (39)..

Ejemplo 25:

Clorhidrato de rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de ter-butilo; (28)

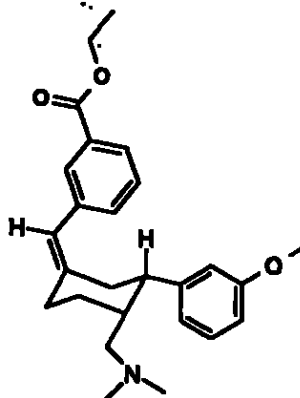


(28)

Utilizando cloruro de (3-benzoato de ter-butilo)-metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio en el Ejemplo 2, se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 2 exclusivamente clorhidrato de *rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)ciclohexilidenmetil]-benzoato de ter-butilo* (28).

Ejemplo 26:

Clorhidrato de *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de etilo*; (30)

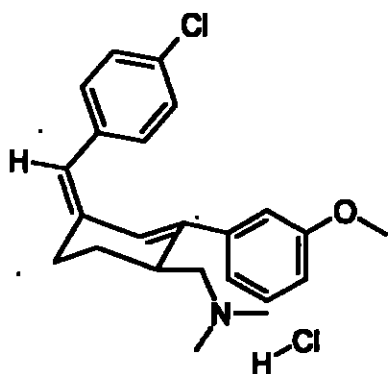


(30)

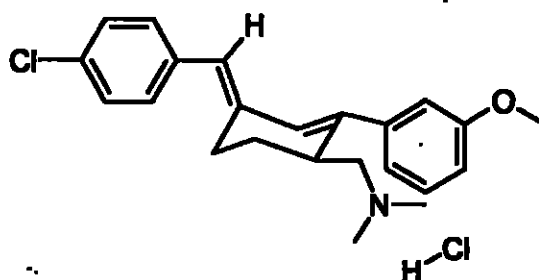
Utilizando cloruro de (3-benzoato de etilo)-metil-trifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio del Ejemplo 3, se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 3 exclusivamente clorhidrato de *rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico*; (30).

Ejemplo 27:

Clorhidrato de Z-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina (41) y clorhidrato de E-[4-(4-cloro-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina (46)



(41)



(46)

21,6 g de butilato terciario de potasio y 65 g de cloruro de 4-clorobenciltrifenilfosfonio se suspenden bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente en 800 ml de tolueno p.a. y luego se agita durante una hora a 70°C. A esta temperatura se agregan 11,5 g de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en 100 ml de tolueno p.a. y se agita durante tres días a 70°C. La reacción se interrumpe con 550 ml de agua. Se separan las fases y se lava la fase acuosa tres veces con sendas porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y luego se separó el solvente al vacío. Se separó el sólido precipitado por filtración y se lavó con éster diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas fueron separadas del solvente al

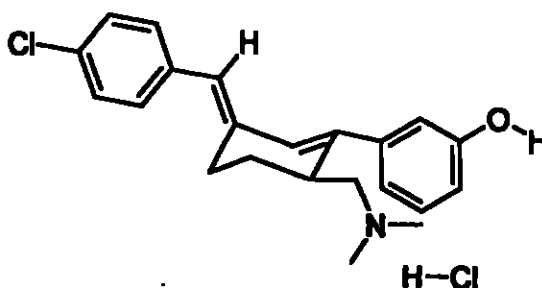
~~23~~

332

vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Como primera fracción de producto se obtuvieron 5,2 g de E-[4-(4-clorobenciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina base. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua. Se obtuvieron así 4,7 g (27,6% del rendimiento teórico) del compuesto 46 del título en forma de cristales blancos. Como segunda fracción de producto se obtuvieron 3,5 g de 2-[4-(4-cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina base. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano. Se obtuvieron así 3 g (17,6% del rendimiento teórico) del compuesto 41 del título en forma de cristales blancos.

Ejemplo 28:

Clorhidrato de E-3-[4-cloro-benciliden)-6-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil]-fenol (47)

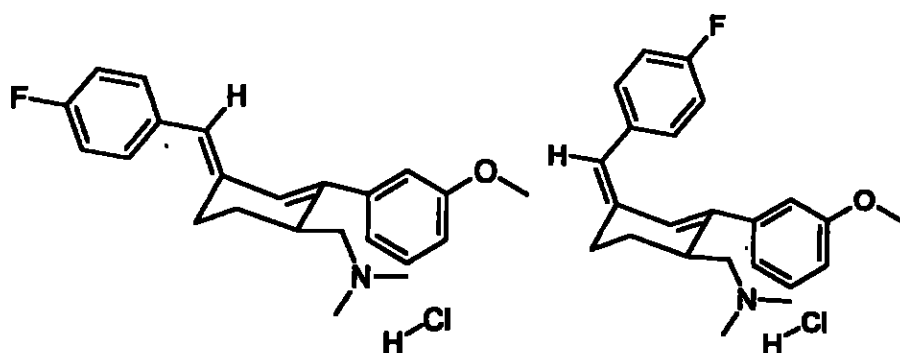


337
333

A 50 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (al 25% en peso en tolueno) se agregaron 850 mg de E-[4-(4-clorobenciliden)-2-(3-metoxi-fenil)ciclohex-2-enilmetil-amina base, preparada según el Ejemplo 27 disuelta en 50 ml de tolueno p.a. Se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego de interrumpió la reacción primeramente con 100 ml de etanol y luego con 100 ml de agua. Se filtró por succión el precipitado resultante y se lavó con tolueno. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y a continuación se evaporó el solvente al vacío. El residuo fue purificado sobre sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Se obtuvieron 500 mg del compuesto 47 del título como base. Para preparar el clorhidrato el compuesto del título fue disuelto en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua obteniéndose 430 mg (52,5% del rendimiento teórico) de clorhidrato de E-3-[3-(4-clorobencilidén)-6-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil]-fenol (47) en forma de cristales blancos.

Ejemplo 29:

Clorhidrato de Z-[4-(4-fluorobenciliden)-2-(3-metoxifenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina (43) y clorhidrato de E-[4-(4-fluorobenciliden)-2-(3-metoxifenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina (42)



(42)

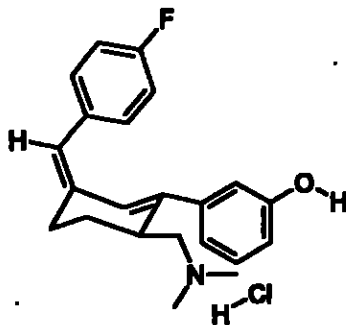
(43)

21,6 g de butilato terciario de potasio y 70 g de cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio se suspenden bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente en 800 ml de tolueno p.a. y luego se agita durante una hora a 70°C. A esta temperatura se agregaron 11,5 g de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en 100 ml de tolueno p.a. y se agitó durante tres días a 70°C. Se interrumpió la reacción con 500 ml de agua. Se separaron las fases y la fase acuosa fue lavada 3 veces con sendas porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente al vacío. Los sólidos precipitados fueron separados por filtración y lavados con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas fueron separadas del solvente al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Como primera fracción de producto se obtuvieron 5,4 g de E-[4-(4-fluoro-benciliden-2-(3-metoxi-

fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amida. Para preparar el clorhidrato la base fue disuelta en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua, obteniéndose 5,1 g (30% del rendimiento teórico) del compuesto 42 del título en forma de cristales blancos. Como segunda fracción de producto se obtuvieron 4,2 g de Z-[4-(4-fluorobenciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-metilamina. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano, obteniéndose 3,9 g (22,9% del rendimiento teórico) del compuesto 43 del título en forma de cristales blancos.

Ejemplo 30:

Clorhidrato de Z-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluorobenciliden-ciclohex-1-enil]-fenol; (45)



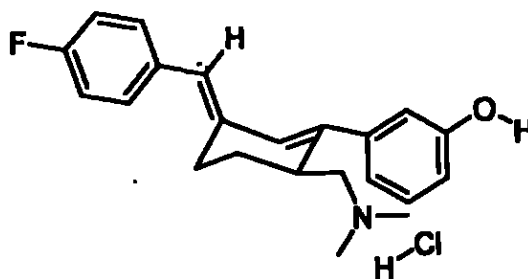
(45)

Utilizando Z-[4-(4-fluorobenciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina base en lugar de E-[4-(4-

cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina-base en el Ejemplo 28 y por la técnica descrita
en el Ejemplo 28 se obtuvo clorhidrato de Z-3-[6-
dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden-ciclohex-1-enil)]-
fenol (45)

Ejemplo 31:

Clorhidrato de E-3-[6-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-
benciliden)-ciclohex-1-enil]-fenol; (44)



(44)

Utilizando E-[4-(4-fluoro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-
ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina base en lugar de E-[4-(4-
cloro-benciliden)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina base en el Ejemplo 28 y por la técnica descrita
en el Ejemplo 28 se obtuvo clorhidrato de EZ-3-[6-
dimetilaminometil-3-(4-fluoro-benciliden-ciclohex-1-enil)]-
fenol; (44).

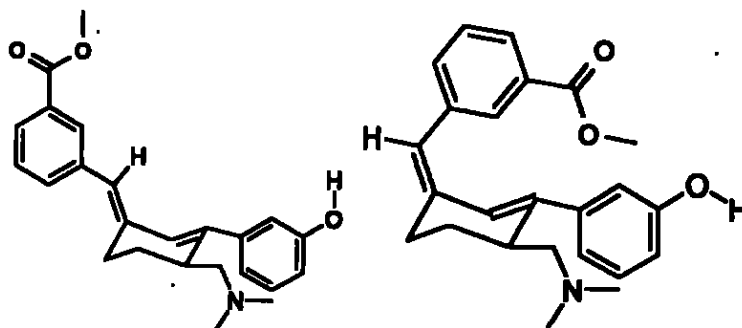
Ejemplo 32:

Clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-
fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (38) y

3A

337

clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (37)



(37)

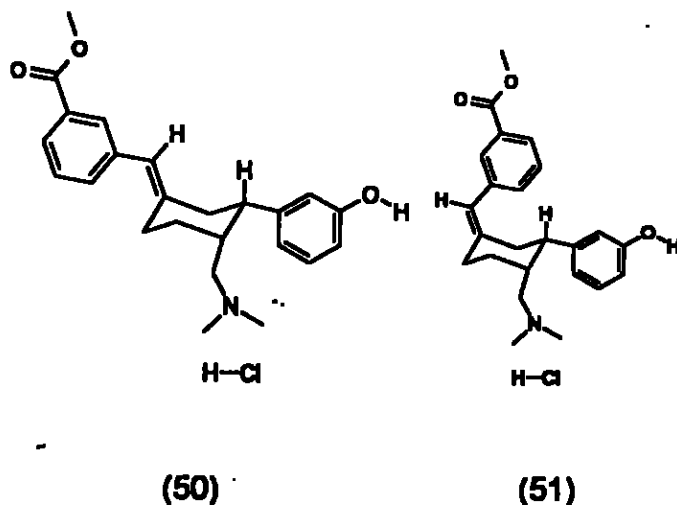
(38)

8,1 g de butilato terciario de potasio y 35,4 g de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente en 800 ml de tolueno p.a. y luego se agitó 1 hora a 70°C. A esta temperatura se agregaron 7 g de 3-(3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-ciclohex-2-enona en 100 ml de tolueno p.a. y se agitó durante 3 días a 70°C. Se interrumpió la reacción con 500 ml de agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue lavada tres veces con sendas porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente al vacío. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla de 150 ml de acetato de etilo y 150 ml de éter diisopropílico. Los sólidos precipitados fueron separados por filtración y lavados con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas se separaron

del solvente al vacío. Los 16,7 g de residuo obtenidos fueron disueltos en 70 ml de tetrahidrofurano y adicionados con 16,7 ml de cloruro de tetrabutilamonio. Después de 10 minutos de tiempo de reacción se interrumpió la reacción con 50 ml de agua y se extrajo tres veces con sendas porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente al vacío. El residuo fue purificado sobre columna cromatográfica de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Como primera fracción de producto se obtuvieron 2,5 g de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo. Para obtener el clorhidrato se disolvió la base en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua, obteniéndose 2 g (36,8% del rendimiento teórico) de clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (37). Como segunda fracción de producto se obtuvieron 1,8 g (27,6% del rendimiento teórico) de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 50 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua obteniéndose 1,5 g (27,6% del rendimiento teórico) de clorhidrato de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo (38)

Ejemplo 33

Clorhidrato de *rac-cis-Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (51) y clorhidrato de *rac-cis-E-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (50)

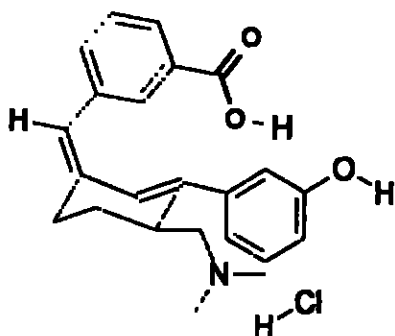


Utilizando *rac-cis-3*-(3-(ter-butil-difenil-silaniloxy)-fenil)-ciclohexanona en lugar 3-(3-ter-butil-difenil-silaniloxy)-ciclohex-2-enona en el Ejemplo 32 y por la técnica descrita en el Ejemplo 32 se obtuvo clorhidrato de *rac-cis-Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (51) y clorhidrato de *rac-cis-E-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo (50)

Ejemplo 34

Clorhidrato de ácido *Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (48)

340 ~~344~~



(48)

3 g de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base preparado según el Ejemplo 32 fueron disueltos en 30 ml de metanol y adicionados con 30 ml de solución 1n de hidróxido de potasio. Se agitó durante 2 horas a 60°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se agregó a la mezcla ácido clorhídrico 1n hasta pH 4. Se separaron las fases y la fase acuosa fue lavada tres veces con sendas porciones de 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente al vacío. Se obtuvieron 2,7 g de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico en forma de un aceite de color naranja amarillento. Para preparar el clorhidrato se disolvió la base en 10 ml de acetona y se adicionó una mezcla equimolar de trimetilclorosilano y agua obteniéndose 2,4 g y (77,7% del rendimiento teórico) de

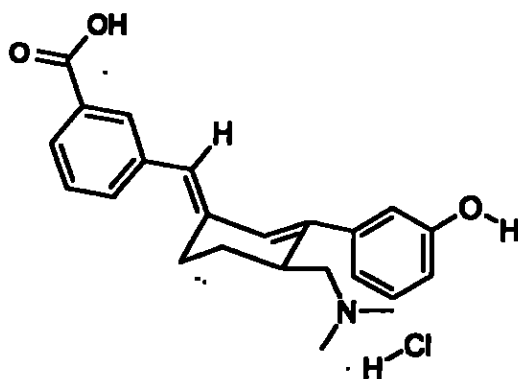
341

~~340~~

clorhidrato de ácido Z-3-[4-dimetilaminometil]-hidroxi-fenil)-enilidenmetil]-benzoico.

Ejemplo 35:

Clorhidrato de E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (49)

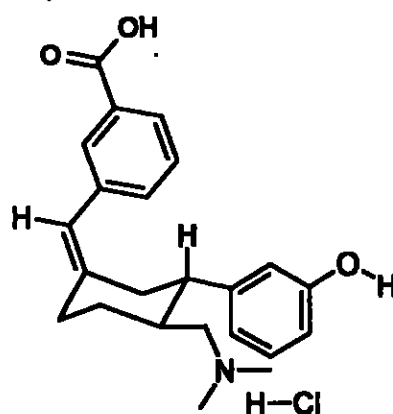


(49)

Utilizando E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo como base, preparado según el Ejemplo 32 en lugar de Z-3-[4-dimetilaminometil-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el ejemplo 34 y por la técnica descrita en el Ejemplo 34 se obtuvo clorhidrato de ácido E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoico (49)

Ejemplo 36:

Clorhidrato de ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico; (52)



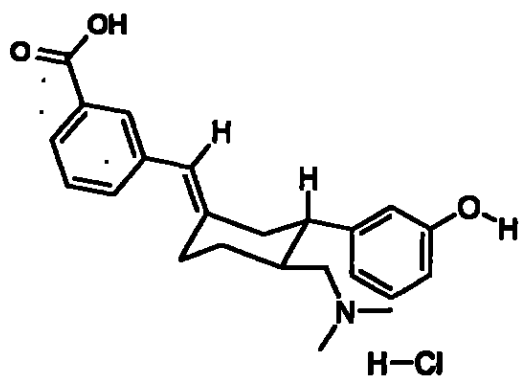
(52)

Utilizando *rac-trans-Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo como base en lugar de *Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el Ejemplo 34 y por la técnica descrita en el Ejemplo 34 se obtuvo clorhidrato de ácido *rac-trans-Z-3*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico; (52)

Ejemplo 37

Clorhidrato de *rac-trans-E*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico (53)

~~343~~
343

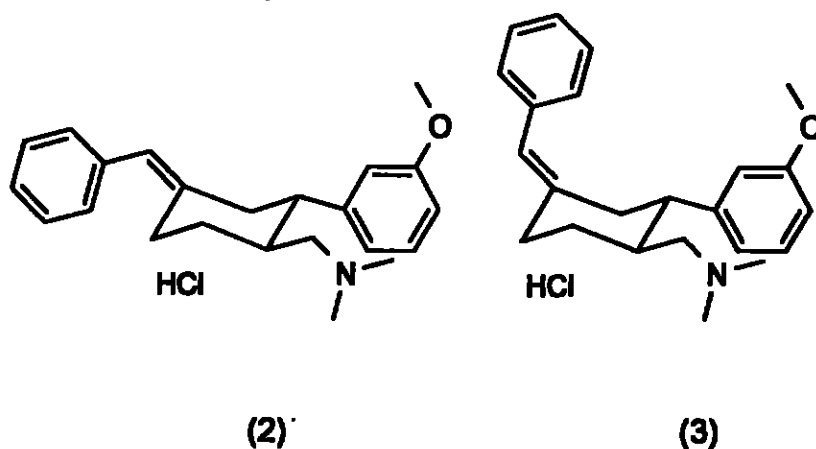


(53)

Utilizando *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxifenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo como base en lugar de Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxifenil)-ciclohex-2-enilidenmetil]-benzoato de metilo base en el Ejemplo 34 y por la técnica descrita en el Ejemplo 34 se obtuvo clorhidrato de ácido *rac-trans*-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxifenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico; (53)

Ejemplo 38:

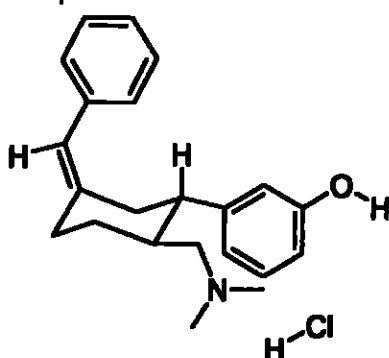
Clorhidrato de *rac-trans*-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (3) y clorhidrato de *rac-trans*-E-[4-benciliden-2-(3-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (2)



Utilizando *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona en lugar de dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en el Ejemplo 1 y cloruro de benciltrifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-metiltrifenilfosfonio en el Ejemplo 1, y por la técnica descrita en el Ejemplo 1 se obtuvieron clorhidrato de *rac-trans*-2-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (3) y clorhidrato de *rac-trans*-E-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (2)

Ejemplo 39:

Clorhidrato de *rac-trans*-Z-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; 23)



(23)

Bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una solución de 140 ml de hidruro de diisobutiloluminio (25% en peso en tolueno). Luego se agregó por gotas a temperatura ambiente 2,4 g de *rac-trans-Z*-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina base, preparada según el Ejemplo 39 disuelta en 20 ml de tolueno p.a. Se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió la reacción con una mezcla de 25 ml de etanol y 20 ml de agua. El precipitado resultante fue filtrado por succión y lavado con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y separada del solvente al vacío. El residuo fue purificado sobre columna cromatográfica de sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1. Se obtuvo 1 g del compuesto de título como base. Para obtener el clorhidrato se disolvió la base en 20 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de trimetilclorosilano y agua, obteniéndose 300 mg (17,1% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-trans-Z*-

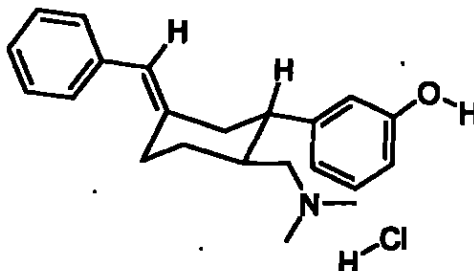
330

346

3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; (23) en forma de cristales blancos.

Ejemplo 40:

Clorhidrato de *rac-trans-E*-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; (20)



(20)

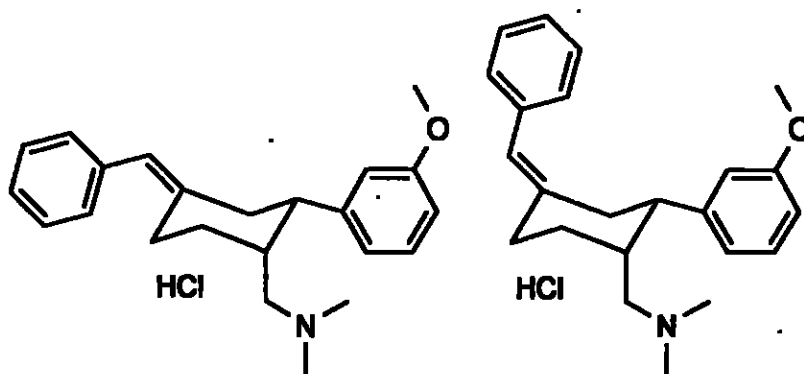
Utilizando *rac-trans-E*-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina base en lugar de *rac-trans-Z*-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina base en el Ejemplo 39 y por la técnica descrita en el Ejemplo 39 se obtuvo clorhidrato de *rac-trans-E*-3-(5-benciliden-2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; (20).

Ejemplo 41:

Clorhidrato de *rac-cis-Z*-[4-benciliden-2-(3-metóxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (4) y clorhidrato de *rac-cis-E*-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (1)

38

347



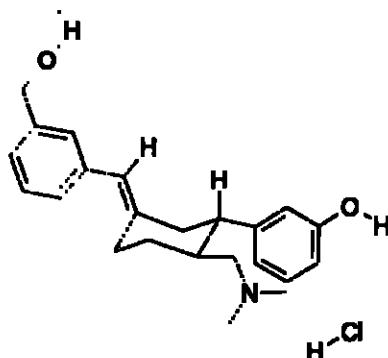
(1)

(4)

Utilizando rac-cis-4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona en lugar de dimetilaminometil-3-(metoxi-fenil)-ciclo-hex-2-enona en el ejemplo 1 y cloruro de benciltrifenilfosfonio en lugar de cloruro de 3-(benzoato de metilo)-trifenilfosfonio del Ejemplo 1 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 1, clorhidrato de rac-cis-Z-[4-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (4) y clorhidrato de rac-cis-E-[5-benciliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetilamina (1).

Ejemplo 42:

Clorhidrato de rac-trans-E-[3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-fenil)-metanol; (29).



(29)

Utilizando *rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoato de metilo* preparado según el Ejemplo 2 en lugar de *Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ciclohex-enilidenmetil]-benzoato de metilo* en el Ejemplo 15 se obtuvo por la técnica descrita en el Ejemplo 15, clorhidrato de *rac-trans-E-[3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-fenil)-metanol]*; (29)

Ejemplo 43:

Los siguientes compuestos fueron preparados por las técnicas descritas. La estructura fue determinada por espectroscopia NMR.

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

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

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

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

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

ácido (+)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido (-)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

359
350

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

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

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

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

E-[4-etiliden-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

[4-isopropiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

E-[2-(3-metoxi-fenil)-4-propiliden-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

E-[4-butiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

Ejemplo 44

Ensayos farmacológicos

Ensayo de Writhing

La eficacia antinociceptiva de los compuestos de la
presente invención se ensayó en el ensayo de Writhing inducido

por feninilquinona modificado según I.C.Hendershot, J. Forsaith, J- Pharmacol Exp. Ther 125, 237 - 240 (1959) en el ratón a cuyo efecto se utilizaron ratones macho NMRI con un peso de 25 a 30 g. Grupo de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de un compuesto de la presente invención, 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02 % de fenilquinona (Fenilbenzoquinona, Empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión de inducidos por el dolor (la así denominada la reacción de Writhing = aplastamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona. Como controles se utilizaron animales que recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio por vía intravenosa y fenilquinona por vía intravenosa.

Todas las sustancias fueron ensayadas en dosis normalizadas de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición de la reacción de Writting, con una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - [\text{WR animales tratados} / \text{WR control} \times 100]$$

Todos los compuestos de la invención investigados tenían un efecto analgésico de intensidad mediana a fuerte.

Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Ensayo de analgesia en el Test de Writhing en el ratón.

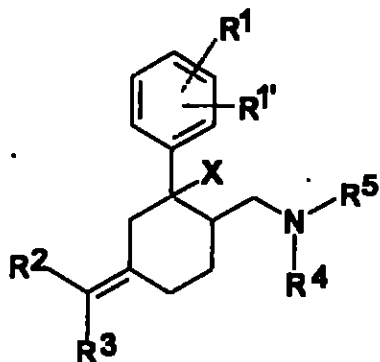
Compuesto	% Inhibición de las reacciones de Writhing 10 mg/kg i.v.
8	98
10	84
13	85
14	94
15	100
16	98
17	85
18	100
19	82
20	84
21	79
22	93
23	88
24	100
25	100

~~357~~
353

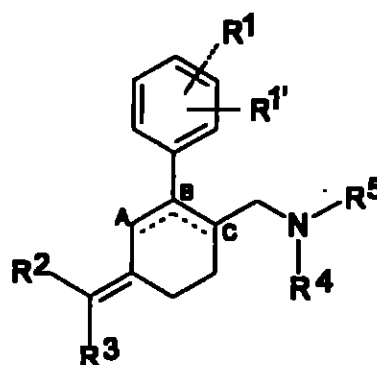
26	87
28	100
29	94
30	84
32	100
33	90
34	78
35	100
36	100
37	91
38	78
48	98

REIVINDICACIONES

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



I



Ia

en las cuales

R¹ y R^{1'} representan independientemente entre sí,

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀ alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, F, Cl, Br, I, NR⁶R^{6'}, NO₂, CN, OR⁶, SR⁶, OC(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)R⁶ o C(O)NR⁶R^{6'}, estando elegidos R⁶ y R^{6'} del grupo que comprende

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-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

259
355

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,

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

X representa

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^7 u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, estando elegido

R^7 del grupo que comprende H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o poli o monosustituido o un heterociclo correspondiente en 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 B o entre el átomo de carbono B y el átomo de carbono C,

R^4 y R^5 independientemente entre sí representan

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; C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en que 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

R^4 y R^5 conjuntamente forman C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado y 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 NR^8 ; estando elegido

R^8 del grupo que comprende H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado y no sustituidos o mono o polisustituidos, y

R^2 , R^3 independientes entre sí representan

R^9 o YR^9 en donde Y representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, estando elegido R^9 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_{18} -alquilo, C_2 - C_{18} -alquenilo o C_2 - C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

381

357

C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en 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 sustituido 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 o 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 sí del grupo que comprende

362
358

H, O, C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, C₂-C₁₈-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 un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹⁵, estando elegido R¹⁵ del grupo que comprende

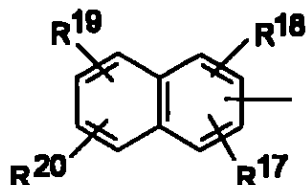
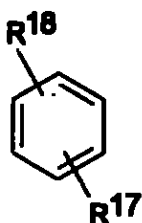
H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido;

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 un átomo de carbono en el ciclo está 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



o.

estando elegidos R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ independientemente entre sí 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-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo, o C₂-C₁₈-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 está 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;

364

360

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} , $S(O)R^{23}$ o $S(O_2)R^{23}$, estando
 elegido R^{23} del grupo que comprende

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo, o C_2-C_{18} -
 alquinilo, ramificado o no ramificado, no
 sustituido o mono o polisustituido, 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 S, O o
 NR^{24} estando elegido

R^{24} del grupo que comprende H, C_1-C_{10} -
 alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -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;

$NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}C(O)R^{26}$, $C(O)NR^{25}R^{26}$ o $S(O_2)NR^{25}R^{26}$, estando
 elegido R^{25} y R^{26} independientemente entre sí del grupo que
 comprende

H; C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo,
 ramificado o no ramificado, o no sustituido o
 mono o polisustituidos, C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado

363

361

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 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;

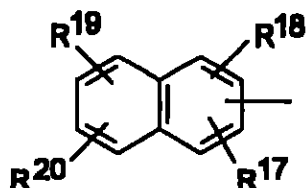
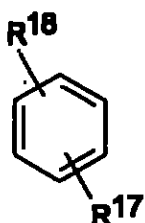
alquilarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o

R²⁵ y R²⁶ conjuntamente forman un C₃-C₇-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que 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.

2.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R² y R³ tienen significados distintos, y/o R³ = H o CH₃, preferiblemente H, y R¹, R^{1'}, R², R⁴, R⁵ y X tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes, o R² representa C₁₋₃-alquilo.

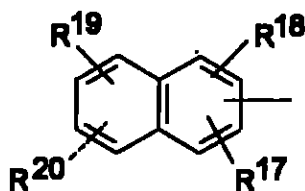
3.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R^2 está elegido del grupo que comprende



o.

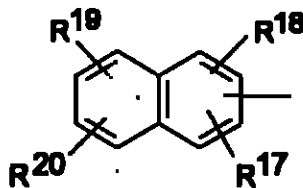
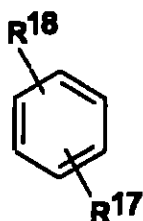
en donde R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} , así como R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

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.

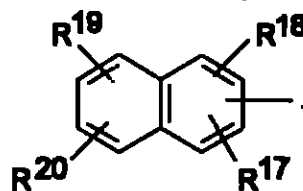
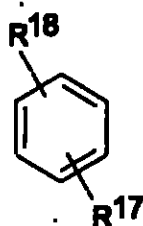
5.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R^2 está elegido del grupo que comprende

367
363

o

R¹⁷ y R¹⁸ tienen el significado distinto y/o R¹⁸ = R²¹ con R²¹ elegido del grupo que comprende H, F, Cl, Br, I, CF₃ u OR²³ con R²³ = H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o isobutilo, y R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R⁵ y X, así como R¹⁷, R¹⁹ y R²⁰ 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 R² está elegido del grupo que comprende



o

donde R¹⁷ está elegido entre

R²¹, que representa H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR²³, OC(O)R²³, C(O)R²³ o C(O)OR²³, preferiblemente H, F, Cl, (O)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, CH_3 , C_2H_5 , o isobutilo;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, estando elegidos R^{25} y R^{26} independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo, particularmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente C_2H_5 ;

o ZR^{21} con $\text{Z} = \text{CH}_2$ o C_2H_4 , estando elegido R^{21} del grupo que comprende

OR^{23} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{23}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$, particularmente OR^{23} , estando elegido R^{23} del grupo que comprende H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alquinilo, particularmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, particularmente H;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{23}$, estando elegidos R^{25} y R^{23} independientemente entre sí del grupo que comprende

H, O, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquilo, particularmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente

369
365

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 ,

370

346

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,

371
367

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,

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]-benzoica,

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,

373
369

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,

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-Z*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

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

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

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

ácido (+)-*trans-E*-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-

371

ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido (-)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

376
372

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

E-[4-etiliden-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

[4-isopropiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

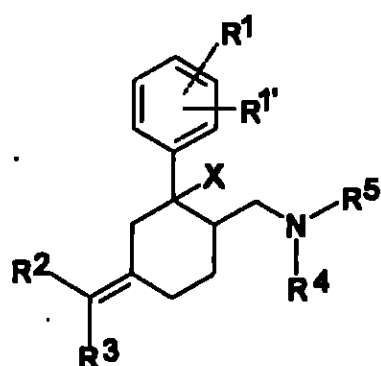
E-[2-(3-metoxi-fenil)-4-propiliden-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

E-[4-butiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-dimetil-amina,

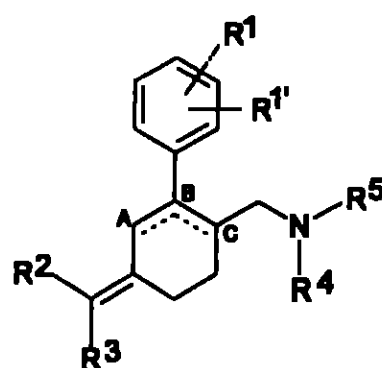
así como sus sales, particularmente clorhidratos.

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

377
373

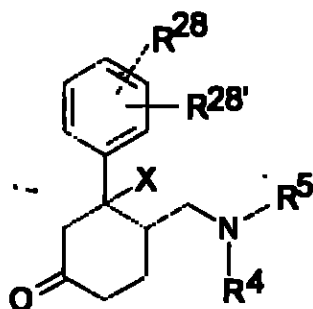


I

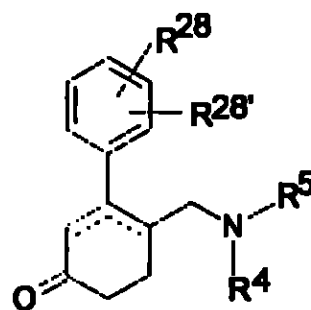


Ia

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



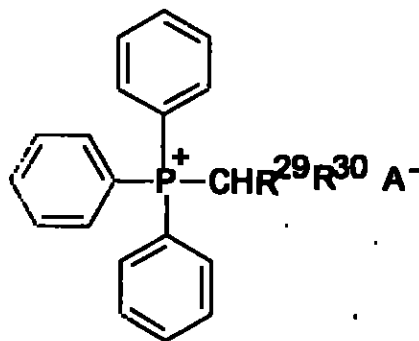
II



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

378
374



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.

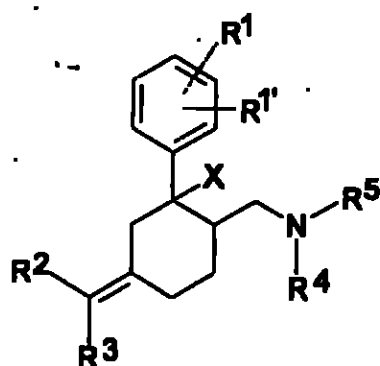
10.- Procedimiento según la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque el solvente orgánico es benceno, tolueno o un hidrocarburo clorado y/o como base se utiliza butilato terciario de potasio o hidruro de sodio, y/o la temperatura de reacción, particularmente durante la reacción de Wittig se mantiene entre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

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 ó 10, CARACTERIZADO porque R^{28} y/o $R^{28'}$ según las fórmulas II o IIa respectivamente, y/o R^{29} y/o R^{30} según la fórmula III, al menos un grupo OH es sustituido por un grupo $OSi(Ph)_2$ ter-butilo, al menos un grupo SH 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 $OSi(Ph)_2$ ter-butilo es desdoblado con fluoruro de

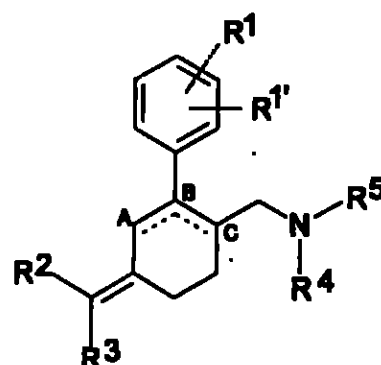
tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o al menos un grupo p-metoxibencilo es desdoblado con una metalamina, preferiblemente sodioamina y/o al menos un grupo NO_2 es reducido a NH_2 .

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 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ y/o $\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$ es saponificado con solución de KOH o NaOH metanol a 40 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 R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de diastereómeros o enantiómeros, así como su base libre o una sal formada con ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato.

380
376

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,

381
377

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,

382
318

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,

rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-N,N-dietil-benzamida,

363
379

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,

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

384
380

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-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

ácido rac-cis-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

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

ácido (+)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido (-)-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-

385

381

ciclohexilidenmetil]-benzoico,

rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-

ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,

rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-

ciclohexilidenmetil)-benzoato de metilo,

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexiliden
metil)-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-(4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclo
hexilidenmetil)benzoico,

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-Z-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilidenmetil]-benzoico,

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

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

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

ácido rac-trans-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-

306
302

ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-trans-2-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

ácido rac-cis-E-3-[4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-
ciclohexilidenmetil]-benzoico,

E-[4-etiliden-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

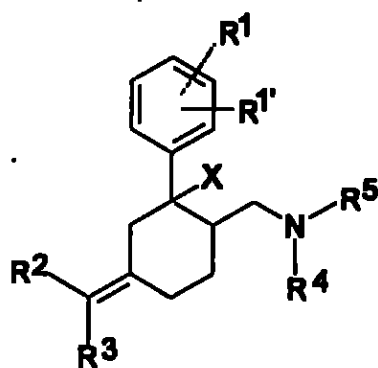
[4-isopropiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

E-[2-(3-metoxi-fenil)-4-propiliden-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

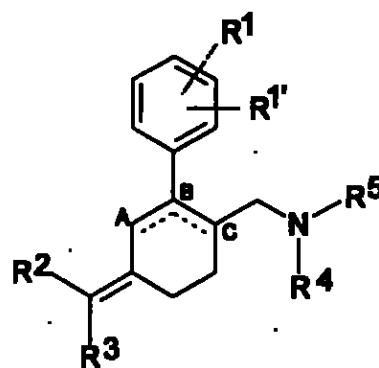
E-[4-butiliden-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enilmetil]-
dimetil-amina,

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

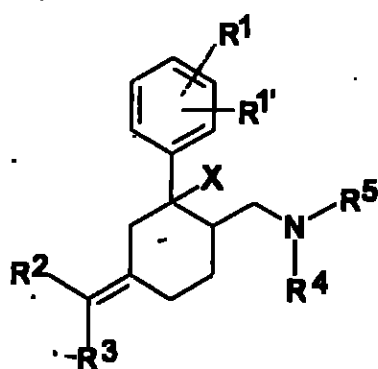


Ia

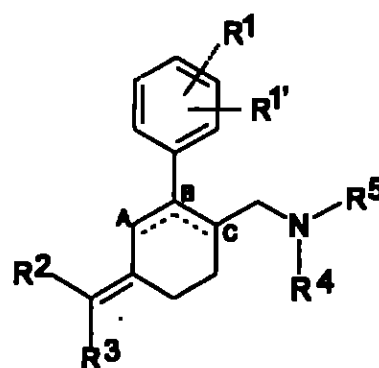
387
383

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 del dolor.

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



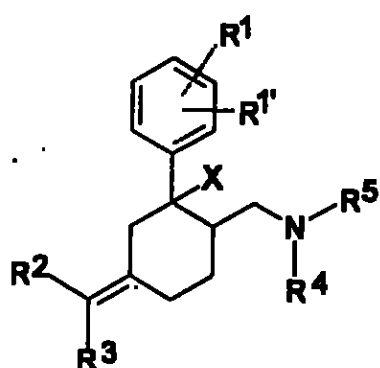
I



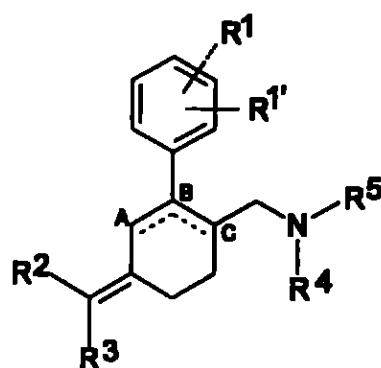
Ia

en que 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 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



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.

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

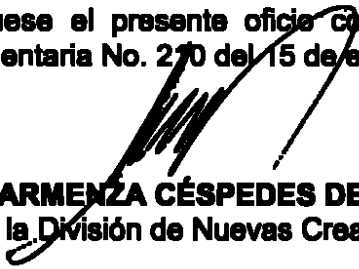
REFERENCIA:	Radicación No.	01-528
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0938
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia