

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-GRUNENTHAL GMBH.-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS DE AMINOMETIL-FENIL-
CICLOHEXANONA, PROCEDIMIENTO PARA SU
PRERACIÓN, EL USO DE LOS DERIVADOS DE
AMINOMETIL-FENIL-CICLOHEXANONA PARA LA
PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS
QUE CONTIENEN LOS DERIVADOS DE AMINOMETIL-
FENIL-CICLOHEXANONA".-Clase C08.-Expediente número
01-000.529.-

1. Me refiero a mi solicitud de 4 de Enero de 2001.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 10000311.7 de 5 de Enero de 2000, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
 - (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 10000311.7 de 5 de Enero de 2000.

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

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. 10.784

Código 231

Grünenthal GmbH
01-000-527/109
1
104

TRADUCCION OFICIAL No. 8097

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 100 00 311.7, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	100 00 311.7
Fecha solicitud	5 de enero 2000
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Derivados de aminometil-fenil- ciclohexanona
IPC:	C 07 C 225/18

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

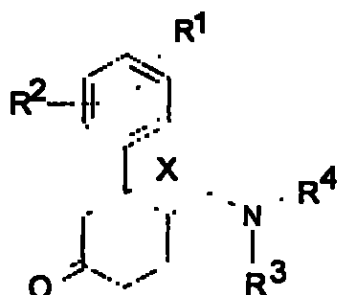
Munich, 1 de diciembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Jerofsky

(Cinta y sello de oblen)

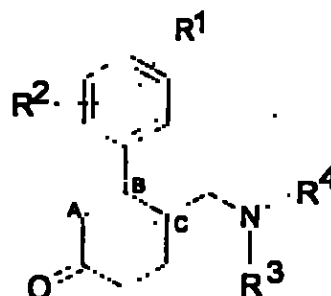
LUZ AHRIAGA DE AERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolucion No.588 Minjusticia

Reivindicaciones

1.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula general I o Ia también en forma de sus diastereómeros o enantiómeros, su base libre o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable particularmente clorhidrato



I



Ia

en las cuales

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan R^5 o YR^5 estando elegido Y del grupo que comprende 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 y estando elegido R^5 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_8 -alquilo, C_2 - C_8 -alquenilo o C_2 - C_8 -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

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 563 de 1994

un heterociclo correspondiente en el cual un átomo³ de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁶, estando elegido R⁶ entre

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S) R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ o S(O₂)R⁷, comprendiendo R⁷

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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁸, siendo R⁸

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

alquilarilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos; arilo o

LUZ AMAYA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

heteroarilo, no sustituidos o mono⁴ o polisustituidos; o

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, estando elegidos R^9 y R^{10} independientemente entre sí entre

H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{11} , siendo R^{11}

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;

alquilazilo saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido, arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido

o

R^9 y R^{10} en conjunto representan $\text{C}_3\text{-C}_7$ -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

LUZ APRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 363 Minjusticia

108
113

o NR¹², siendo R¹²

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

o

R¹ y R² en conjunto forman -CH=CH-CH=CH-, pudiendo estar mono o polisustituido el sistema naftílico resultante,

X está elegido entre

H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³ u OC(O)R¹³, representando R¹³

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

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;

LUZ ARRIAGA DE HERBEL
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 589 Injusticia

y

R^3 , R^4 están elegidos independientemente entre sí del grupo que comprende

H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, 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^3 y R^4 conjuntamente forman 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 S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, o sustituido o mono o polisustituido.

Con la condición que cuando X representa OH, R^2 representa H, R^3 y R^4 representan CH_3 , R^1 no puede tener simultáneamente con R^5 los significados $R^5 = OR^7$ en donde R^7 representa H, CH_3 o un radical piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido, o $R^5 = OC(O)OR^7$ con R^7 representando C_1 - C_5 -

LUZ ABRIAGA DE HERBÉR
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.598 Minjusticia

alquilo, $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_{1-3}-\text{alquilo}$, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-3}-\text{alquilo}$, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}-\text{alquilo})_2$, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-(\text{N}-4-\text{morfolino})$ o $\text{CHZ}'-\text{NHZ}''$ con Z' y Z'' iguales o distintos entre sí y representando H o $\text{C}_{1-6}-\text{alquilo}$,

o que cuando X representa H o conforme a la fórmula Ia está formada una doble ligadura entre los átomos de carbono A y B, R^2 representa H, R^3 y R^4 representan $\text{C}_{1-6}-\text{alquilo}$, arilo o $\text{C}_{3-7}-\text{cicloalquilo}$ y R^1 no puede simultáneamente representar H, $\text{C}_{1-6}-\text{alcoxi}$, $\text{O}-\text{C}_{3-7}-\text{cicloalquilo}$, $\text{O}-\text{arilo}$ u $\text{O}-\text{heterociclilo}$.

2.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 es igual a R^5 , estando elegido R^5 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{alquilo}$ o $\text{C}_2-\text{C}_4-\text{alqueno}$, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; OR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ o SR^7 , estando elegido R^7 entre

H; $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{alquilo}$, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, CF_3 o CH_3 ,

o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, estando elegidos R^9 y R^{10} independientemente entre sí entre

H; $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{alquilo}$, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

prefiriéndose particularmente $\text{R}^1 = \text{R}^5$ con R^5 elegido entre

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

111 #6

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃,
OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,

teniendo R², X, R³ y R⁴ uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

3.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R² es igual a R⁵ estando elegido R⁵ del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CF₃; OR⁷, con R⁷ elegido entre C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CH₃; teniendo R¹, X, R³ y R⁴ los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

4.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R¹ y R² tienen significados distintos.

5.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque

X está elegido del grupo que comprende

H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ u OC(O)R⁷ siendo R⁷ = H, C₁-C₄-alquilo o C₂-C₄-alquenilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OC(O)R⁷ siendo R⁷ = C₁-C₄-alquilo, preferiblemente CH₃;

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. :

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

teniendo R¹, R², R³ y R⁴ los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

6.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque

R³ y R⁴ están elegidos independientemente del grupo que comprende

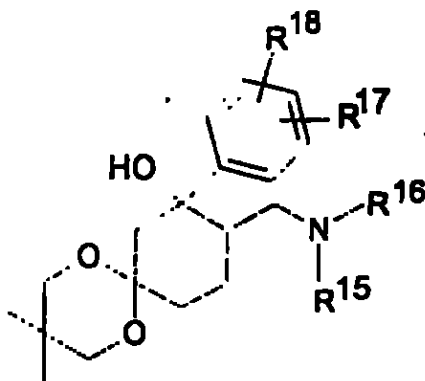
C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CH₃,

o

R³ y R⁴ forman en conjunto C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, teniendo R¹, R² y X los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

7.- Procedimiento de preparación de derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según la reivindicación 1 de la fórmula Ia o de la fórmula I con X = H, caracterizado porque compuestos de la fórmula II

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

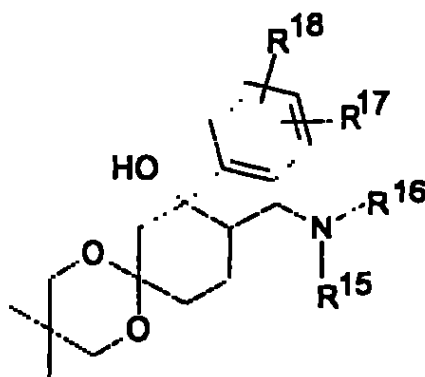


II

en que R^{15} tiene un significado correspondiente a R^3 , R^{16} tiene un significado correspondiente a R^4 , R^{17} tiene un significado correspondiente a R^1 y R^{18} tiene el significado correspondiente a R^2 , conforme a la reivindicación 1, se hacen reaccionar con ácidos, preferiblemente ácido clorhídrico, fórmico o acético, a temperatura ambiente y luego el producto de la fórmula Ia es purificado o hidrogenado con hidrógeno catalíticamente activado preferiblemente sobre un catalizador elegido entre platino o paladio absorbido sobre un material portador tal como carbón activado, preferiblemente en acetato de etilo o en un alcohol alquílico $C_1 - C_4$ a presiones de 0,1 a 10 bares y/o temperaturas de 20°C hasta 80°C y luego el producto de la fórmula I con $X = H$ es purificado.

8.- Procedimiento de preparación de derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según la reivindicación 1 de la fórmula I con X distinto de hidrógeno, caracterizado porque compuestos de la fórmula II

LUZ ABRIAGA DE HERBER
 TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No. 568 Minjusticia



II

en que R^{15} tiene un significado correspondiente a R^3 , R^{16} tiene un significado correspondiente a R^4 , R^{17} tiene un significado correspondiente a R^1 y R^{18} tiene el significado correspondiente a R^2 , según la reivindicación 1, se hacen reaccionar con ácidos, preferiblemente ácido clorhídrico, a temperatura entre 0° y 5°C y los productos resultantes de la fórmula I con $\text{OX} = \text{H}$ y R^{15} hasta R^{18} sin modificar son purificados o se siguen procesando los mismos; para obtener X representando F, Cl, Br, I o CF_3 se sustituye X representando OH por F, Cl, Br, I o CF_3 , o para obtener X representando OR^{13} teniendo R^{13} uno de los significados indicados en la reivindicación 1 se eterifica X representando OH con un haluro de la fórmula III



III

teniendo R^{13} un significado análogo al de R^{13} , o para obtener

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 59 J L. Injusticia

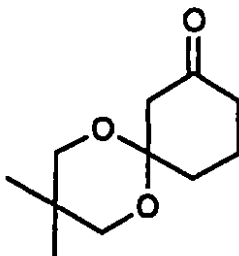
X representando $O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$, u $OC(O)R^{13}$, teniendo R^{13} uno de los significados indicados en la reivindicación 1, se esterifica X representando OH con un cloruro de ácido de la fórmula IV



IV

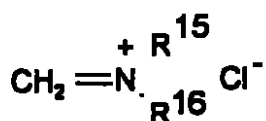
o $Cl-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ teniendo R^{20} un significado análogo al de R^{13} purificando luego el producto..

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque para la preparación de un reactivo según la fórmula II primeramente se hace reaccionar 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona



con sales de imonio de la fórmula V o con formaldehído o una amina de la fórmula VI, teniendo R^{15} y R^{16} significados correspondientes a R^3 y R^4 respectivamente, según la reivindicación 1,

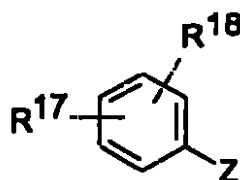
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No



V



VI



VII

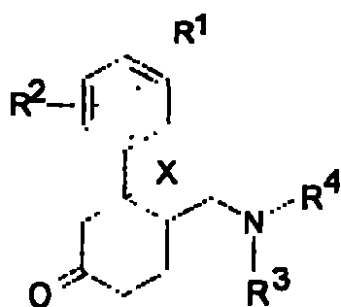
y a continuación las bases de Mannich resultantes se hacen reaccionar con un compuesto organometálico de la fórmula VII, en que Z representa MgCl, MgBr, MgI o litio, teniendo R¹⁷ y R¹⁸ significados correspondientes a R¹ y R², respectivamente, según la reivindicación 1, a temperaturas entre -70°C y +60°C, preferiblemente en éter dietílico o/o tetrahidrofurano.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque antes de la purificación final un producto del procedimiento que contiene al menos un grupo C(O)OCH₃, OC(O)OCH₃ y/o C(S)OCH₃ se saponifica con solución de KOH o NaOH en metanol a 40°C - 60°C.

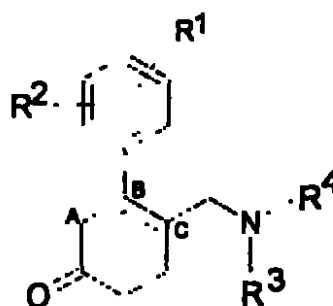
11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque en R¹⁵ hasta R²⁰ según las fórmulas II hasta VII al menos un OH es sustituido por un grupo OSi(Ph)₂ter.butilo, al menos un SH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH₂ es sustituido por un grupo NO₂ e inmediatamente antes de la purificación del producto final al menos un grupo OSi(Ph)₂ter.butilo es

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

12.- Medicamento que contiene como sustancia activa al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula general I o Ia



I



Ia

en las cuales

R¹ y R² independientemente entre sí representan R⁵ o YR⁵ estando elegido Y del grupo que comprende C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido y estando elegido R⁵ del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₈-alquilo, C₂-C₈-alquenilo o C₂-C₈-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.589 Minjusticia

118 123

polisustituidos, C₃-C₇-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁶, estando elegido R⁶ entre

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S) R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ o S(O₂)R⁷, comprendiendo R⁷

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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁸, siendo R⁸

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 1224, 2014

119 124

alquilarilo saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituidos; arilo o
heteroarilo, no sustituidos o mono o
polisustituidos; o

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, estando elegidos R^9
y R^{10} independientemente entre sí entre

H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -
alquinilo, ramificado o no ramificado, no
sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -
cicloalquilo, saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituidos, o un
heterociclo correspondiente en que un átomo de
carbono en el ciclo está sustituido por S, O o
 NR^{11} , siendo R^{11}

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o C_2 -
 C_{10} -alquinilo, ramificado o no
ramificado, no sustituido o mono o
polisustituido;

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

o

R^9 y R^{10} en conjunto representan $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo,
saturado o insaturado, no sustituido o mono o

o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹², siendo R¹²

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

R¹ y R² juntos forman -CH=CH-CCH=CH-, pudiendo estar el sistema de naftilo resultante mono o polisustituido,

X está elegido del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³,
estando R¹³ elegido del grupo que comprende

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

o

cuando el compuesto carece de X, según la fórmula Ia está

120
75

LUZ ARRIAGA DE HERBER
INVESTIGADORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 549 Municipal

121
126

formada una doble ligadura entre los átomos de carbono A y B
o entre los átomos de carbono B y C;

y

R^3 , R^4 están elegidos independientemente entre sí del grupo
que comprende

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo,
ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o
polisustituidos, 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^3 y R^4 conjuntamente forman 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 S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

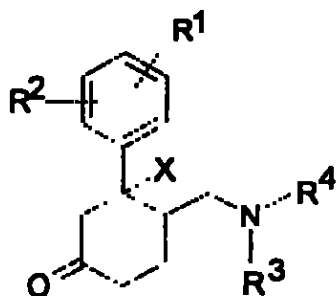
H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -
alquinilo, ramificado o no ramificado, o sustituido
o mono o polisustituido,

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

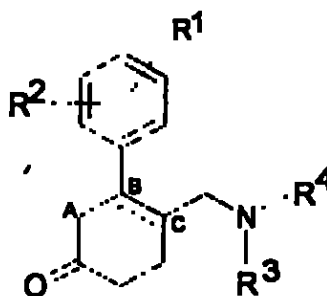
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 308 Minjisteria

122
+27

13.- Medicamento según la reivindicación 12, caracterizado porque independientemente entre sí en las fórmulas generales I o Ia



I



Ia

R^1 es igual a R^5 , estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , C_1-C_4 -alquilo o C_2-C_4 -alquenoilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituidos; OR^7 , $C(O)OR^7$ o SR^7 estando elegido R^7 entre

H; C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, CF_3 o CH_3 ,

o $S(O_2)NR^9R^{10}$, estando elegidos R^9 y R^{10} independientemente entre sí entre

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

, prefiriéndose particularmente $R^1 = R^5$ con R^5 elegido

LUZ ANRIAGA DE HERBER
INADICION E INTERPUNTE ORIGINAL
Resolución No 311.7

123
1728

entre

H, R, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃,
OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,

y/o $R^2 = R^5$, estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, SCH₃, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-
alquenoilo, ramificados o no ramificados, no
sustituídos o mono o polisustituídos,
preferiblemente CF₃, OR⁷, con R⁷ elegido entre C₁-
C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no
sustituído o mono o polisustituído, preferiblemente
CH₃;

y/o R¹ y R² tienen distinto significado,

y/o X está elegido entre

H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, u OC(O)R⁷ con
R⁷ = H, C₁-C₄-alquilo o C₂-C₄-alquenoilo, ramificados
o no ramificados, no sustituídos o mono o
polisustituídos,
preferiblemente H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃,
OC(O)R⁷ con R⁷ = C₁-C₄-alquilo, preferiblemente CH₃;

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 R³ y R⁴ están elegidos independientemente entre sí entre
C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituído o

LUZ ARRIBA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Resolución 1.1

124 ~~FE~~

mono o polisustituido, preferiblemente CH₃,

o

R³ y R⁴ en conjunto forman un C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, y/o R¹, R², X, R³ y/o R⁴ tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

14.- Medicamento según la reivindicación 12, caracterizado porque contiene como sustancia activa al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona elegido del grupo que comprende

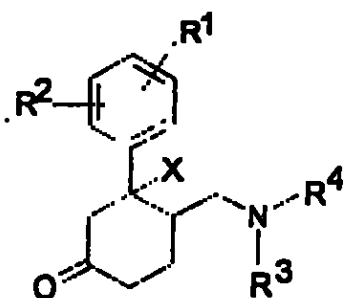
- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona] o
- 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona

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

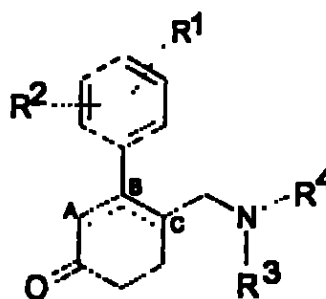
LUZ ARIAGA DE HERBER
INADVERTIDA E INTERVENIENTE OFICIAL

125 130

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



I



Ia

en las cuales

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan R^5 o YR^5 estando elegido Y del grupo que comprende 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 y estando elegido R^5 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_8 -alquilo, C_2 - C_8 -alquenilo o C_2 - C_8 -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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^6 , estando elegido R^6 entre

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

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos; OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S) R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ o S(O₂)R⁷, comprendiendo R⁷

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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁸, siendo R⁸

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

alquilarilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos; arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos; o

NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ o S(O₂)NR⁹R¹⁰, estando elegidos R⁹

127 32

y R^{10} independientemente entre sí entre

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituidos, C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{11} , siendo R^{11}

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 monosustituido, arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido

o

R^9 y R^{10} en conjunto representan 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 S, O o NR^{12} , siendo R^{12}

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no

LUZ ARRIAGA DE VERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución Min. 2.6.1

128
T33

sustituido o mono o polisustituido;

o

R^1 y R^2 en conjunto forman $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pudiendo estar mono o polisustituido el sistema naftílico resultante, X está elegido entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, representando R^{13}

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

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

R^3 , R^4 están elegidos independientemente entre sí del grupo que comprende

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCIONES E INTERPRETACIONES OFICIALES
Resolución No 54.9

129
134

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

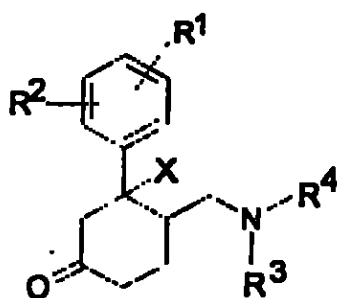
R³ y R⁴ conjuntamente forman C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹⁴, siendo R¹⁴

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

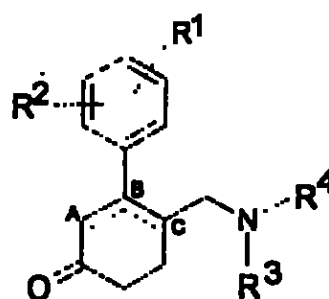
en forma de sus diastereómeros o enantiómeros así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

16.- Uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de las fórmulas generales I o Ia

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 569 Manjuelito

130
735

I



Ia

en las cuales

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan R^5 o YR^5 estando elegido Y del grupo que comprende 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 y estando elegido R^5 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1 - C_8 -alquilo, C_2 - C_8 -alquenilo o C_2 - C_8 -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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^6 , estando elegido R^6 entre

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
FEB 20 1971 No. 568 Minjusticia

13) 736

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos; OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S) R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ o S(O₂)R⁷, comprendiendo R⁷

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 el cual un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR⁸, siendo R⁸

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

alquilarilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos; arilo o heteroarilo, no sustituidos mono o polisustituidos; o

NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ o S(O₂)NR⁹R¹⁰, estando elegidos R⁹

LUZ ARRIAGA DE
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.596 Minjucia

132
137

y R^{10} independientemente entre sí entre

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquénilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituidos, C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituidos, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{11} , siendo R^{11}

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquénilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

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

o

R^9 y R^{10} en conjunto representan 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 S, O o NR^{12} , siendo R^{12}

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquénilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no

LUZ ARIAGA DE HERBER
INSTRUCTORA INTERPRETE OFICIAL

Firma de Luz Ariaga de Herber

sustituido o mono o polisustituido;

o

R^1 y R^2 en conjunto forman $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pudiendo estar mono o polisustituido el sistema naftílico resultante, X está elegido entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, representando R^{13}

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

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

R^3 , R^4 están elegidos independientemente entre sí del grupo que comprende

133
PB

LUZ AMRAGA DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 589 Minutela

139
139

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

R³ y R⁴ conjuntamente forman 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 NR¹⁴, siendo R¹⁴

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

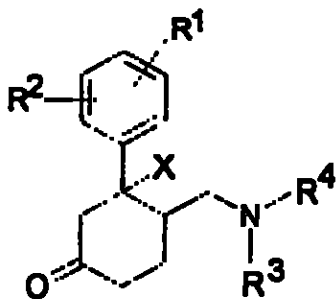
en forma de sus diastereómeros o enantiómeros o su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades psíquicas y/o epilepsia, así como

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

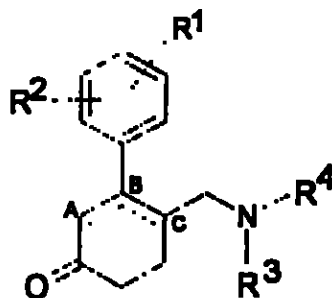
Resolución No. 558 Minjusticia

particularmente incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea.

17.- Uso según una de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizado porque independientemente entre sí en las fórmulas generales I o Ia



I



Ia

R^1 es igual a R^5 , estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , C_1-C_4 -alquilo o C_2-C_4 -alquenilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituidos; OR^7 , $C(O)OR^7$ o SR^7 estando elegido R^7 entre

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

H, CF_3 o CH_3 ,

o $S(O_2)NR^9R^{10}$, estando elegidos R^9 y R^{10} independientemente entre sí entre

H, C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no

sustituido o mono o polisustituido;
, prefiriéndose particularmente $R^1 = R^5$ con R^5 elegido entre

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃,
OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,

y/o $R^2 = R^5$, estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, SCH₃, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-
alquenilo, ramificados o no ramificados, no
sustituidos o mono o polisustituidos,
preferiblemente CF₃, OR⁷, con R⁷ elegido entre C₁-
C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente
CH₃;

y/o R^1 y R^2 tienen distinto significado,

y/o X está elegido entre

H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, u OC(O)R⁷ con
R⁷ = H, C₁-C₄-alquilo o C₂-C₄-alquenilo, ramificados
o no ramificados, no sustituidos o mono o
polisustituidos,
preferiblemente H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃,
OC(O)R⁷ con R⁷ = C₁-C₄-alquilo, preferiblemente CH₃;

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,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
ABSTRACTOR INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 589
Injusticia

132
142

y/o R^3 y R^4 están elegidos independientemente entre sí entre C_1 - C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CH_3 ,

o

R^3 y R^4 en conjunto forman un C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, y/o R^1 , R^2 , X, R^3 y/o R^4 tienen uno de los significados indicados en las reivindicaciones precedentes.

18.- Uso según una de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizado porque como sustancia activa se utiliza al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona elegido del grupo que comprende

- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona],
- *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona] o
- 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona

CLZ/ARK
TRADUCCIÓN E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 589 Minjusticia

138 fteB

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

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

Bogotá, 18 de enero 2000.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 699 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 00 311.7

Anmeldetag: 5. Januar 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate

IPC: C 07 C 225/18

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

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

 Jerofsky

Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung von Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate.

15

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

20

25

Klassische Opiode wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem zeigen

30

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

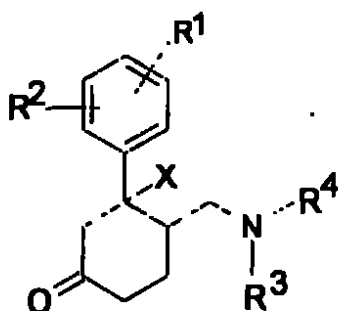
Ein weiteres bekanntes Therapeutikum zur Behandlung starker Schmerzen ist
5 Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid. Es nimmt unter den zentralwirksamen Analgetika insofern eine Sonderstellung ein, daß dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervor-
ruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)), wobei sowohl die
10 Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)). Auch Tramadol ist allerdings nicht nebenwirkungsfrei.

15 Substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate werden in der DE 195 25 137 A1 (Grünenthal GmbH) bereits ebenso beschrieben wie in der deutschen Patentanmeldung 198 30 105.7-44 (Grünenthal GmbH). Es handelt sich aber stets um Synthesevorstufen, die selbst nicht als Wirkstoffe in Arzneimitteln oder als analgetisch wirksam beschrieben werden.

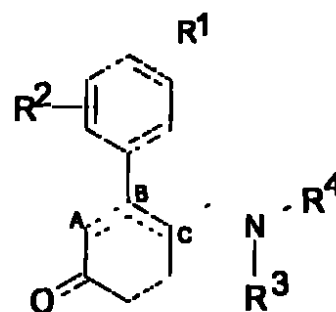
20

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression
25 oder Obstipation aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate gelöst. Gegenstand der Erfindung sind daher Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia,
30 auch in Form ihrer Diastereomere oder Enantiomere sowie ihrer freien Basen oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes,



I



Ia

, worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R^5 oder YR^5 mit $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^5 ausgewählt ist aus

10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus,
 15 bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^6 ersetzt ist, mit R^6 ausgewählt aus

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

20

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

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ bzw. $S(O_2)R^7$, wobei R^7 ausgewählt ist aus

- 5 H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im
- 10 Ring durch S, O oder NR^8 ersetzt ist, mit R^8 ausgewählt aus
- H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder
- 20 NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im
- 25 Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus
- 30 H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

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

5

oder

R^9 und R^{10} zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

10

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

15

oder

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphtylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

20

X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, wobei R^{13} ausgewählt ist aus

25

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

30

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

oder,

5

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

10

und

R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

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

20

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

25

R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

30

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

Nicht Gegenstand dieser Erfindung sind hingegen

- 5 • Verbindungen als solche, in denen $X = OH$, $R^2 = H$, R^3 und $R^4 = CH_3$, und R^1 gleichzeitig R^5 mit $R^5 = OR^7$ mit $R^7 = H$, CH_3 bzw. eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe, oder $R^5 = OC(O)OR^7$ mit $R^7 = C_1-C_5$ -Alkyl, oder $R^5 = OC(O)R^7$ mit $R^7 = C_1-5$ -Alkyl, $NH-C_6H_4-C_1-3$ -Alkyl, $C_6H_4-OC(O)C_1-3$ -Alkyl, $C_6H_4-CH_2-N(C_1-4$ -Alkyl) $_2$, $C_6H_4-CH_2-(N-4$ -Morpholino) bzw. $CHZ'-NHZ''$ mit Z' und Z'' gleich oder verschieden ausgewählt aus H oder C_1-6 -Alkyl, ist,
- 10 • oder Verbindungen als solche, in denen $X = H$ oder gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B eine Doppelbindung ausgebildet ist, $R^2 = H$, R^3 und $R^4 = C_1-6$ -Alkyl, Aryl oder C_3-7 -Cycloalkyl und R^1 gleichzeitig H, C_1-6 -Alkoxy, O- C_3-7 -Cycloalkyl, O-Aryl oder O-Heterocyclyl sind.

15

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl, Alkenyl Alkinyl und Cycloalkyl bzw. dem „entsprechenden Heterocyclus“ unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter mehrfach

20 substituierten Resten Reste zu verstehen sind, die sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$.

25 Weiter bedeutet $-C(O)-$



, was auch für $-C(S)-$ oder $-S(O)-$ bzw. $-S(O_2)-$ gilt.

Der Ausdruck „C₁-C₈-Alkyl“ bzw. „C₁-C₁₀-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 8 bzw. 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek.-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan oder n-Decan genannt

Der Ausdruck „C₁-C₁₈-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Butan, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, n-Heptadecan oder n-Octadecan unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt.

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

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

30

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

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

Der Ausdruck „Heteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung 5- oder 6-gliedrige, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Ringsystem versehene, aromatische Verbindungen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten. In dieser Gruppe seien beispielhaft Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin Isochinolin, Phtalazin oder Chinazolin aufgeführt.

In Bezug auf Aryl, Alkylaryl oder Heteroaryl versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert, die Substitution des Ringsystems mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃; ein- oder mehrfach substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl; oder Aryl, insbesondere Phenyl; an einem oder verschiedenen Atomen.

20

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

25

In bevorzugten erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivaten gemäß Formel I bzw. Ia ist R¹ = R⁵, wobei R⁵ ausgewählt ist aus H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂; C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR⁷, C(O)OR⁷ bzw. SR⁷ wobei R⁷ ausgewählt ist aus

30

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF₃ oder CH₃,
 oder S(O₂)NR⁹R¹⁰, wobei R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
 , wobei insbesondere bevorzugt ist, daß R¹ = R⁵ mit R⁵ ausgewählt aus

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,

während R², X, R³ und R⁴ eine der bereits genannten Bedeutungen haben.

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivaten gemäß Formel I bzw. Ia ist R² = R⁵, wobei R⁵ ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF₃; OR⁷, mit R⁷ ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃;

während R¹, X, R³ und R⁴ eine der bereits genannten Bedeutungen haben.

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivaten gemäß Formel I bzw. Ia haben R¹ und R² unterschiedliche Bedeutungen.

In ebenfalls bevorzugten erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivaten gemäß Formel I bzw. Ia ist X ausgewählt aus

5 H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ bzw. OC(O)R⁷ mit R⁷ = H; C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OC(O)R⁷ mit R⁷ = C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise CH₃;

oder

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

während R¹, R², R³ und R⁴ eine der bereits genannten Bedeutungen haben.

15

In weiteren erfindungsgemäßen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivaten gemäß Formel I bzw. Ia

20 sind R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃,

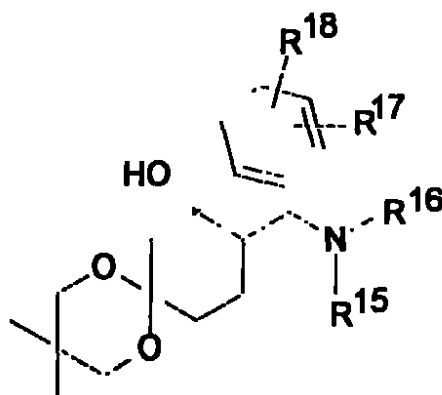
oder

25 bilden R³ und R⁴ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

während R¹, R² und X eine der bereits genannten Bedeutungen haben.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der als solche bereits als Gegenstand der Erfindung beschriebenen Aminomethyl-

Phenyl-Cyclohexanonderivate nach Formel Ia oder nach Formel I mit $X = H$, bei dem Verbindungen der Formel II

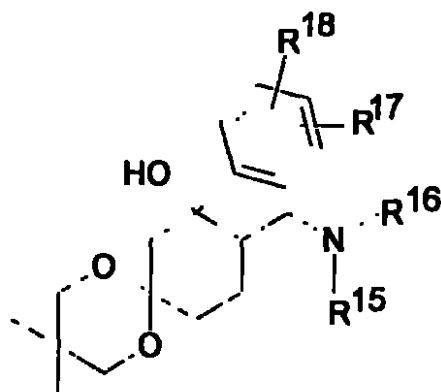


II

- 5 , in denen R^{15} eine R^3 , R^{16} eine R^4 , R^{17} eine R^1 und R^{18} eine R^2 entsprechende Bedeutung wie bereits beschrieben haben, mit Säuren, vorzugsweise Salzsäure, Ameisensäure oder Essigsäure, bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Anschließend wird das Produkt gemäß Formel Ia entweder als Endprodukt aufgereinigt oder das Produkt mit
- 10 katalytisch aktiviertem Wasserstoff zu einem Produkt gemäß Formel I mit $X = H$ hydriert und dann aufgereinigt. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mit auf einem Trägermaterial wie Aktivkohle absorbiertem Platin oder Palladium als Katalysator, in Essigsäureethylester oder einem $C_1 - C_4$ -Alkylalkohol, bei Drücken von 0,1 bis 10 bar und/oder Temperaturen von $20^\circ C$ bis $80^\circ C$.

15

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der als solche bereits als Gegenstand der Erfindung beschriebenen Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate nach Formel I mit $X \neq H$, bei dem Verbindungen der Formel II



II

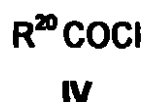
, in denen R^{15} eine R^3 , R^{16} eine R^4 , R^{17} eine R^1 und R^{18} eine R^2 entsprechende Bedeutung wie bereits beschrieben haben, mit Säuren, vorzugsweise Salzsäure, Ameisensäure oder Essigsäure, bei Temperaturen zwischen 0°C und 5°C umgesetzt werden. Anschließend wird das Produkt gemäß Formel I mit $X = \text{OH}$ und unveränderten R^{15} bis R^{18} entweder als Endprodukt aufgereinigt oder weiterverarbeitet. Wenn das Produkt zu einer Verbindung mit X gleich F , Cl , Br , I bzw. CF_3 umgesetzt werden soll, so wird nach bekannten Verfahren die für das X stehende OH -Gruppe gegen F bzw. Cl bzw. Br bzw. I bzw. CF_3 ausgetauscht. Wenn das Produkt zu einer Verbindung mit X gleich OR^{13} umgesetzt werden soll, wobei R^{13} eine der bereits beschriebenen Bedeutungen hat, so wird die für das X stehende OH -Gruppe mit einem Halogenid der Formel III

15



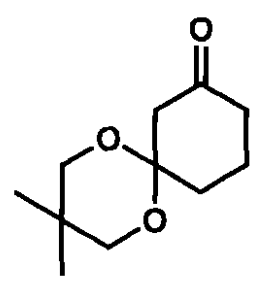
verethert, wobei R^{18} eine R^{13} analoge Bedeutung hat. Wenn das Produkt zu einer Verbindung mit X gleich $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, oder OC(O)R^{13} umgesetzt werden soll, wobei R^{13} eine der bereits beschriebenen Bedeutungen hat, so wird die für das X stehende OH -Gruppe mit einem Säurechlorid der Formel IV

25

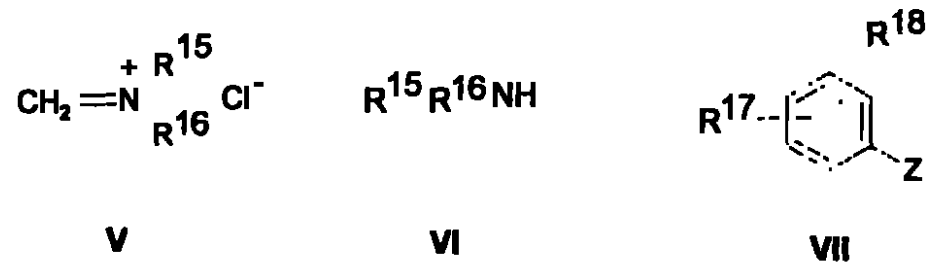


oder $\text{Cl-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ verestert, wobei R^{20} eine R^{13} analoge Bedeutung hat. Abschließend wird das Endprodukt aufgereinigt.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Herstellungsverfahren für das Ausgangsprodukts gemäß Formel II der oben beschriebenen Verfahren. Dabei wird zunächst 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on



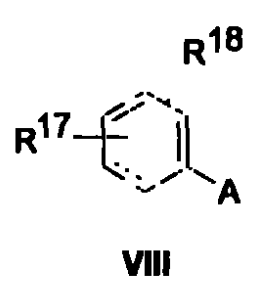
10 mit Immoniumsalzen der Formel V bzw. mit Formaldehyd und einem Amin der Formel VI umgesetzt werden, wobei R^{15} eine R^3 und R^{16} eine R^4 entsprechende Bedeutung wie bereits beschrieben haben.



15 Anschließend werden die so erhaltenen Mannich-Basen mit einer metallorganischen Verbindung der Formel VII, in der Z MgCl , MgBr , MgI oder Lithium bedeuten und R^{17} eine R^1 und R^{18} eine R^2 entsprechende Bedeutung wie bereits beschrieben haben, bei Temperaturen zwischen -70°C und 60°C umgesetzt. Bevorzugte Lösungsmittel bei dieser Reaktion sind Diethylether

20 oder Tetrahydrofuran. Die Umsetzung mit einer Grignard-Verbindung der Formel VII kann mit oder ohne Zusatz eines Mitführreagenzes erfolgen. Bei Einsatz eines Mitführreagenzes ist 1,2-Dibromethan bevorzugt.

Grignard-Verbindungen der Formel VII, in der Z gleich MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, sind überwiegend käuflich zu erwerben, lassen sich aber auch durch Umsetzung von Halogenverbindungen der Formel VIII, in der A gleich Cl, Br oder I bedeutet und R¹⁷ eine R¹ und R¹⁸ eine R² entsprechende Bedeutung wie bereits beschrieben haben, mit Magnesium darstellen. Lithiumorganische Verbindungen der Formel VII, in der Z Li bedeutet, lassen sich durch Umsetzung von Halogenverbindungen der Formel VIII, in der A gleich Cl, Br oder I bedeutet mit beispielsweise n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.



Unter den genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH₂-Gruppen unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH₂ durch NO₂ zu ersetzen und im letzten Reaktionsschritt vor der Aufreinigung die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO₂-Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, bei dem in R¹⁵ bis R²⁰ gemäß Formeln II bis VII, aber gegebenenfalls auch VIII, mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH₂-Gruppe durch eine NO₂-Gruppe ersetzt wurde und nach Abschluß der gesamten Reaktionssequenz vor der Aufreinigung des Endprodukts eine OSi(Ph)₂tert.but.-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine p-Methoxybenzylgruppe mit einem Metallamin bevorzugt Natriumamin abgespalten und/oder mindestens eine NO₂-Gruppe zu NH₂ reduziert wird.

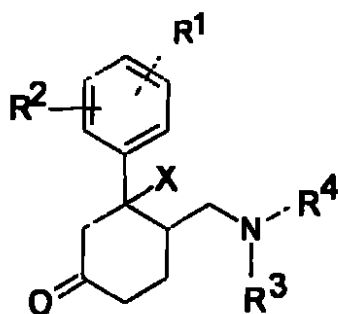
Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester umzusetzen und das Verfahrensprodukt nach
5 Abschluß der gesamten Reaktionssequenz vor der Aufreinigung mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem nach Abschluß der gesamten
10 Reaktionssequenz vor der Aufreinigung als Endprodukt ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃-, OC(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.

Die Reinigung der in den einzelnen Reaktionssequenzen erhaltenen
15 Verbindungen erfolgt durch Kristallisation oder Säulenchromatographie.

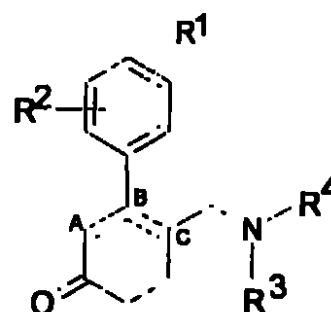
Die Verbindungen der Formel I bzw. Ia lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure,
20 Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder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

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

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



I



Ia

5

, worin

10

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R^5 oder YR^5 mit $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^5 ausgewählt ist aus

15

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^6 ersetzt ist, mit R^6 ausgewählt aus

20

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

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

5 OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ bzw. $S(O_2)R^7$, wobei R^7 ausgewählt ist aus

10 H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^8 ersetzt ist, mit R^8 ausgewählt aus

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

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

NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

30

- 5 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 10 oder
- 15 R⁹ und R¹⁰ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹² ersetzt ist, mit R¹² ausgewählt aus
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 20 oder
- 25 R¹ und R² zusammen -CH=CH-CH=CH- bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,
- 30 X ausgewählt ist aus
H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³ oder OC(O)R¹³, wobei R¹³ ausgewählt ist aus
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

5 unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder,

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

und

15 R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

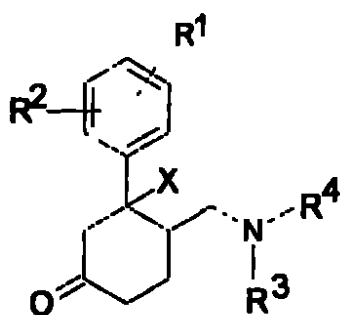
25 oder

30 R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

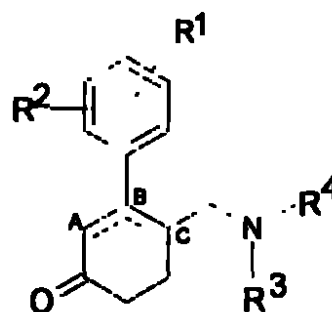
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

- 5 in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes enthalten.

10 Bevorzugt sind Arzneimittel enthaltend mindestens ein Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivat der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

, in welchem unabhängig voneinander

- 15 R¹ = R⁵ ist, wobei R⁵ ausgewählt ist aus
H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂; C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR⁷, C(O)OR⁷ bzw. SR⁷ wobei R⁷ ausgewählt ist aus
20 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF₃ oder CH₃,
oder S(O₂)NR⁸R¹⁰, wobei R⁸ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
 , wobei insbesondere bevorzugt ist, daß R¹ = R⁵ mit R⁵ ausgewählt aus
 H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃,
 5 OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,
- und/oder R² = R⁵ ist, wobei R⁵ ausgewählt ist aus
- 10 H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF₃; OR⁷, mit R⁷ ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃;
- 15 und/oder R¹ und R² unterschiedliche Bedeutungen haben,
- und/oder X ausgewählt ist aus
- 20 H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ bzw. OC(O)R⁷ mit R⁷ = H; C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OC(O)R⁷ mit R⁷ = C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise CH₃;
- oder
- 25 , wenn die Verbindung kein X aufweist, gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B oder C-Atom B und C-Atom C eine Doppelbindung ausgebildet ist
- 30 und/oder R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃;

oder

- 5 R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

und/oder R^1 , R^2 , X, R^3 und/oder R^4 eine der bereits genannten Bedeutungen haben.

10

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

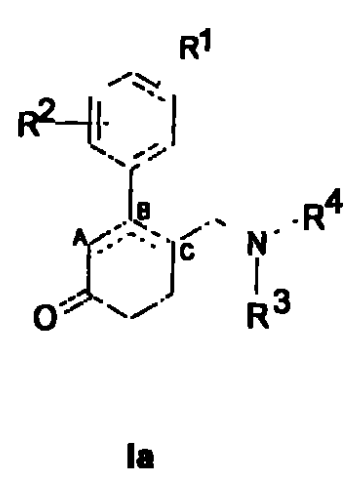
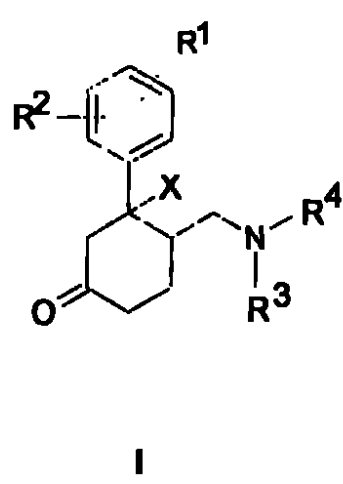
- 15 • *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- 20 • *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon],
- *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon oder
- 25 • 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon

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

- 30 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivat Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und

können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivats appliziert.

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



, worin

- 5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R^5 oder YR^5 mit $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^5 ausgewählt ist aus
 - 10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus,
 - 15 bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^6 ersetzt ist, mit R^6 ausgewählt aus
 - 20 H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
 - 25 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ bzw. $S(O_2)R^7$, wobei R^7 ausgewählt ist aus

5 H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^8 ersetzt ist, mit R^8 ausgewählt aus

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

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

20 NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

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

T66 AH

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

5

oder

10

R^9 und R^{10} zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

15

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

oder

20

R^1 und R^2 zusammen $-CH=CH-CH=CH-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

X ausgewählt ist aus

25

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} oder $OC(O)R^{13}$, wobei R^{13} ausgewählt ist aus

30

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

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

oder,

5

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

10

und

R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

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

20

oder

25

R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

30

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

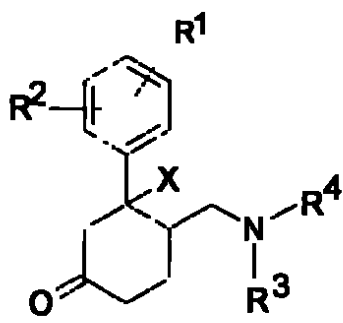
in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz ist.

5

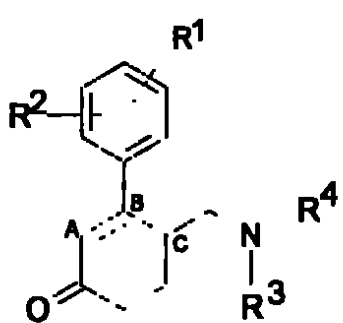
Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanderivate für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe aber auch in anderen Indikationen sehr geeignet sind.

10

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



I



Ia

15

, worin

20

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R⁵ oder YR⁵ mit Y = C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R⁵ ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

- mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus
- 5 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 10 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ bzw. S(O₂)R⁷, wobei R⁷ ausgewählt ist aus
- 15 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
- 20 mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁸ ersetzt ist, mit R⁸ ausgewählt aus
- H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
- 25 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder
- 30

170
A 25

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt
10 aus

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

oder
20

R^9 und R^{10} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O
25 oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

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

30 oder

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

5 X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, wobei R^{13} ausgewählt ist aus

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

oder,

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

und

25

R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

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

oder

5

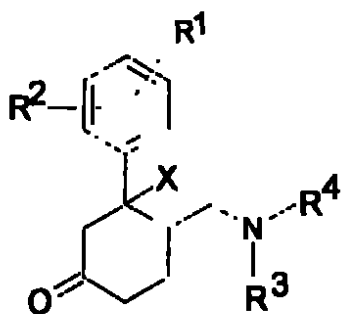
R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

10

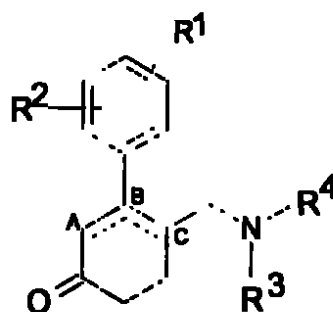
H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen
20 Erkrankungen und/oder Epilepsie sowie insbesondere von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe.

Bevorzugt ist dabei die Verwendung mindestens eines Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivats gemäß Formel I bzw. Ia



I



Ia

, in denen unabhängig voneinander

$R^1 = R^5$ ist, wobei R^5 ausgewählt ist aus

- 5 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1 - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^7 , $C(O)OR^7$ bzw. SR^7 wobei R^7 ausgewählt ist aus H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF_3 oder CH_3 ,

10

oder $S(O_2)NR^8R^{10}$, wobei R^8 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß $R^1 = R^5$ mit R^5 ausgewählt aus

H, F, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$,

und/oder $R^2 = R^5$ ist, wobei R^5 ausgewählt ist aus

20

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 ; C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF_3 ; OR^7 , mit R^7 ausgewählt aus C_1 - C_4 -Alkyl,

verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

und/oder R^1 und R^2 unterschiedliche Bedeutungen haben,

5

und/oder X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$ bzw. OC(O)R^7 mit $\text{R}^7 = \text{H}$; $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Alkenyl}$, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

vorzugsweise H, F, Cl, OH, $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OC(O)R^7 mit $\text{R}^7 = \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, vorzugsweise CH_3 ;

oder

15

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

und/oder R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

oder

25

R^3 und R^4 zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

und/oder R^1 , R^2 , X, R^3 und/oder R^4 eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

30

Besonders bevorzugt ist die Verwendung mindestens eines Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivats ausgewählt aus der Gruppe

- 5
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
 - *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- 10
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon,
 - *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon oder
 - 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon

15

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

20

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

25 Beispiele

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

30

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

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

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

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

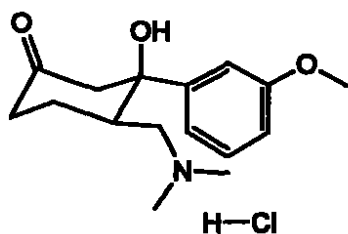
15 Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

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

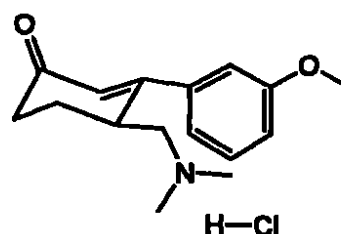
20 **Beispiel 1**

rac-cis-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon] (Verbindung 1) und 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon (Verbindung 6)

25



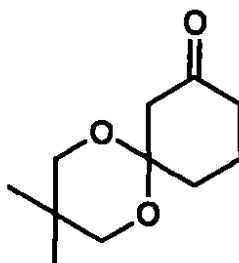
(1)



(6)

Stufe 1:

5 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on



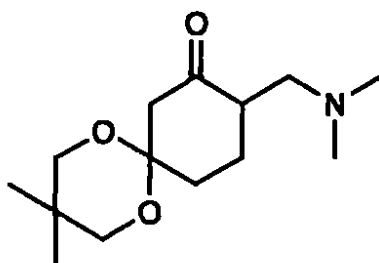
10 448,5 g 1,3-Cyclohexandion, 416 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, und 12 g p-Toluolsulfonsäure wurden in 3000 ml Dichlormethan gegeben und 24 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 2000 ml 32%iger Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zunächst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (44,4 g

15 Natriumhydrogencarbonat-Lösung/ 850 ml Wasser) und dann mit 350 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum evaporiert. Man erhielt so 345 g (50 % d.Th.) 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on.

20

Stufe 2:

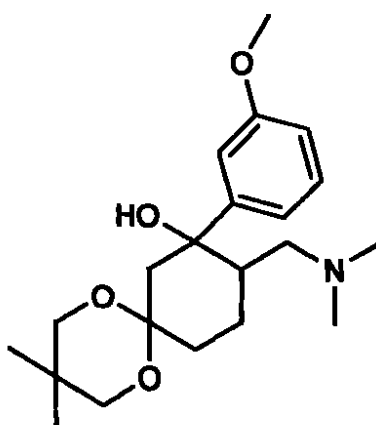
9-Dimethylaminomethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on



345 g 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on wurden in 1900 ml Acetonitril p.a. gelöst. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und anschließend mit 140 g N,N-Dimethylmethylenimmoniumchlorid sowie einem Tropfen Acetylchlorid versetzt. Man ließ 6 Stunden bei 0°C rühren. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 310 g 9-Dimethylaminomethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on Hydrochlorid als weißen Feststoff. Zur Freisetzung der Base wurde der Feststoff in Wasser gelöst und mit einer äquimolaren Menge gesättigter Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Man ließ eine Stunde rühren. Die Mischung wurde 3 Mal mit 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum evaporiert. Man erhielt so 300 g (68% d.Th.) 9-Dimethylaminomethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on.

Stufe 3:

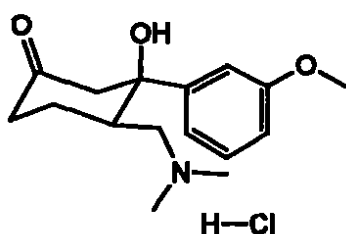
9-Dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-ol



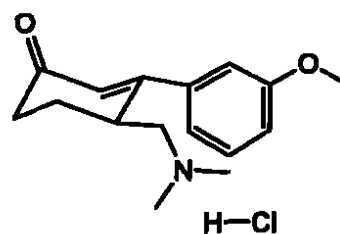
36 g Magnesium wurden in 150 ml Tetrahydrofuran p.a. vorgelegt. Anschließend wurden 280.5 g 3-Bromanisol in 300 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft. Man ließ 1 Stunde nachreagieren und kühlte dann die Reaktionsmischung auf 20°C ab. Bei dieser Temperatur wurden 290 g 9-Dimethylaminomethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on in 700 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur nachreagieren. Anschließend wurden bei einer Temperatur von 10 – 15°C zunächst 200 ml einer 20%igen Ammoniumchlorid, dann 300 ml Wasser und dann 100 ml einer 32%igen Salzsäure-Lösung zugetropft. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde 2 Mal mit je 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel im Vakuum evaporiert. Die so erhaltene Rohbase wurde mit 1000 ml Petrolether versetzt. Die Titelverbindung begann nach kurzer Zeit auszukristallisieren. Zur Komplettierung der Kristallisation wurde mit 2100 ml Diisopropylether versetzt und 2 Stunden bei 5°C nachgerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 156 g (41.2% d.Th.) in Form eines weißen Feststoffs.

Stufe 4

rac-cis-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon] Hydrochlorid(1) und 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon Hydrochlorid (6)



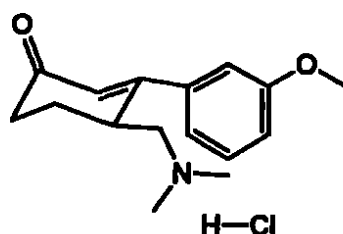
(1)



(6)

5

a) 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon
Hydrochlorid (Verbindung 6)



10

15

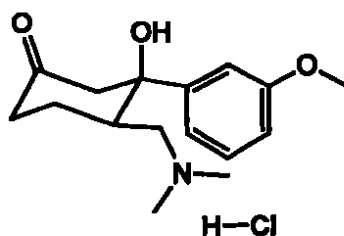
20

25

182 g 9-Dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-ol wurden in 1200 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Reaktionsmischung wurde auf 5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Mischung aus 600 ml 32% ige Salzsäure-Lösung und 600 ml Wasser zugesetzt. Es wurde 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden bei 5°C 500 ml Essigsäureethylester zugegeben und dann die Reaktionsmischung mit 32%iger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 12 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde drei Mal mit je 300 ml Essigester gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend zwei Mal mit je 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend vom Lösemittel befreit. Die Reinigung

erfolgte über die Hydrochloridbildung. Dazu wurde 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon Base in 500 ml Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 63.6 g (78.9% d.Th.) 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon Hydrochlorid.

b) rac-cis-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon] Hydrochlorid (Verbindung 1)



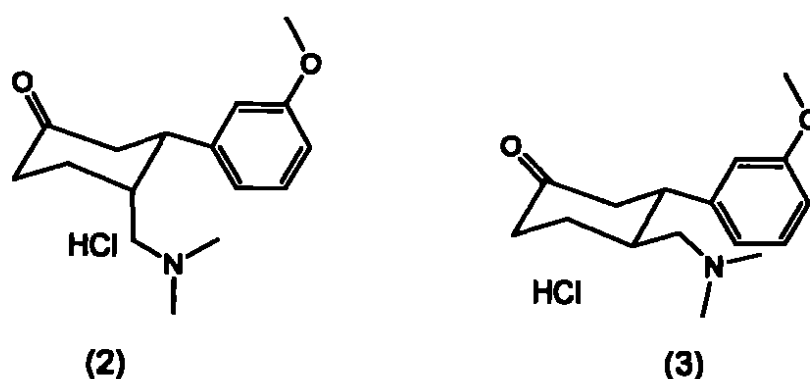
150 g 9-Dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ol wurden in Tetrahydrofuran gelöst und auf -10°C abgekühlt. Anschließend wurde 1000 ml eines Gemisches aus Wasser und 32%iger Salzsäure (5 : 1) zutropft. Der Ansatz wurde über Nacht bei 5°C belassen. Anschließend wurden 750 ml Diethylether zugegeben und dann wurde mit 200 ml 32%iger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 12 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde zwei Mal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 200 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über

5 Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel im Vakuum
 evaporiert. *Rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-
 phenyl)-cyclohexanon Base wurde in Aceton gelöst und mit einer
 äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das
 ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum
 getrocknet. Man erhielt so 67g (59% d.Th.) *rac-cis*-[4-
 Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon]
 Hydrochlorid.

10

Beispiel 2

15 *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon]
 Hydrochlorid (Verbindung 2) und *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-
 (3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon] Hydrochlorid(Verbindung 3)



20

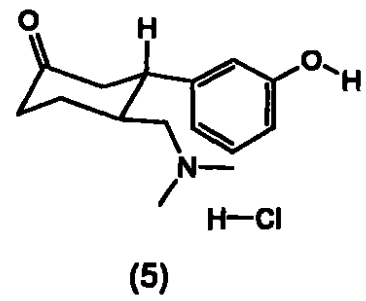
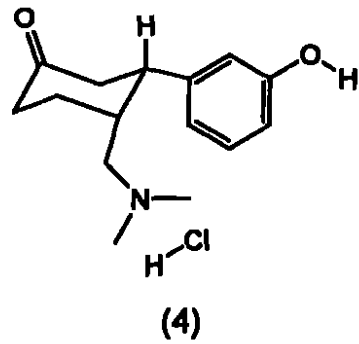
25 28.5 g 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon,
 das gemäß Beispiel 1 Stufe 4a) hergestellt wurde, wurden in 250 ml
 absolutem Methanol gelöst. Unter Rühren und Überleiten von
 trockenem Stickstoff wurden 2.8 g Palladium-Kohle (10 %ig) als
 Katalysator zugesetzt. Anschließend wurde fünf Stunden bei einem
 Druck von 0.2 bar und einer Temperatur von 20°C hydriert. Nach
 Filtration wurde das Lösemittel im Vakuum abgedampft und der

- Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol/Diisopropylether = 4/1/5 als Elutionsmittel gereinigt. Als erste Produktfraktion erhielt man 7.5 g *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)]-cyclohexanon in Form eines Öls. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 7.2 g (25,4 % d. Th.) *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)]-cyclohexanon Hydrochlorid. Die zweite Produktfraktion lieferte 7,8g *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)]-cyclohexanon ebenfalls als Öl. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 7.4 g (26,1 % d. Th.) *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)]-cyclohexanon Hydrochlorid.

20

Beispiel 3

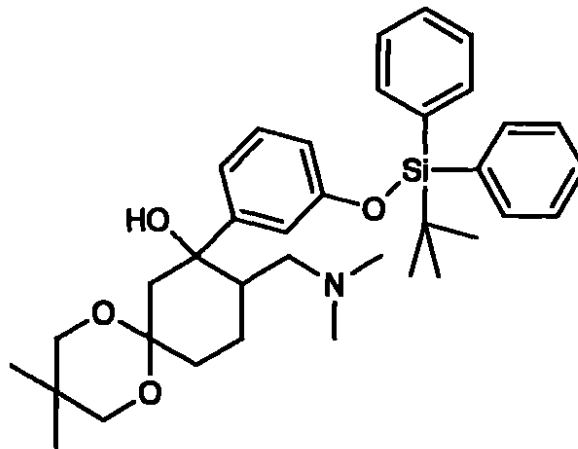
- 25 *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)]-cyclohexanon (Verbindung 4) und *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)]-cyclohexanon (Verbindung 5)



5

Stufe 1

8-[3-(tert. Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-9-dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxa-spiro-[5.5]undecan-8-ol



10

15

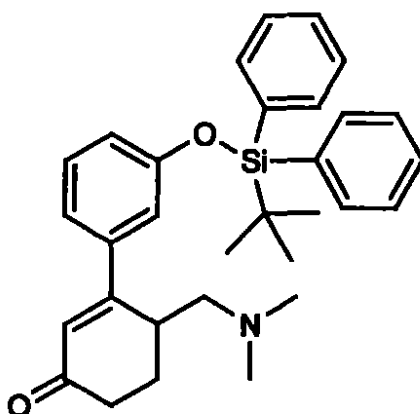
17,3 g Magnesiumspäne wurden in Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend wurden 293 g (3-Bromo-phenoxy)-tert-butyl-diphenylsilan in 150 ml Tetrahydrofuran zugetropft (unter leichtem Rückfluß). Man ließ 1 Stunde nachreagieren. Anschließend wurden bei 20°C 142 g 9-Dimethylaminomethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on, das gemäß Beispiel 1, Stufe 2 hergestellt, zugetropft. Es wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 10 – 15°C mit 200 ml 20%ige Ammoniumchlorid-Lösung und dann mit 500 ml Wasser

hydrolysiert. Die wäßrige Phase wurde zwei Mal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum evaporiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Essigester/Methanol = 9/1 gereinigt. Man erhielt so 197 g (60% d.Th.) der Titelverbindung.

10

Stufe 2

3-[3-(tert. Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-4-dimethylaminomethyl-cyclohex-2-enon



15

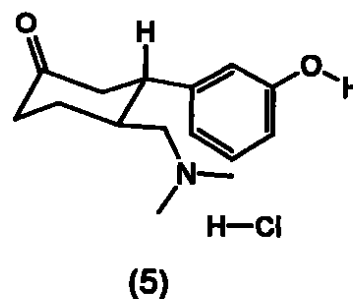
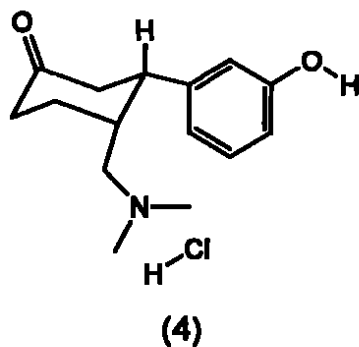
197 g 8-[3-(tert. Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-9-dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro-[5.5]undecan-8-ol wurden in Tetrahydrofuran gelöst und auf 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Mischung aus 300 ml konzentrierter Salzsäure und 300 ml Wasser zugetropft. Anschließend wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden unter Eiskühlung 400 ml Essigsäureethylester zugegeben und dann wurde mit 32%iger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 12 eingestellt. Die Phasen wurden

20

getrennt und die wäßrige Phase wurde drei Mal mit je 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zwei Mal mit je 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde im Vakuum das Lösemittel evaporiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Essigester/Methanol = 1/1 gereinigt. Man erhielt so 68 g (42% d.Th.) der Titelverbindung.

Stufe 3

rac-cis-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon (4) und *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon (5)



3-[3-(tert. Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-4-dimethylaminomethyl-cyclohex-2-enon wurden in 110 ml absolutem Methanol gelöst. Unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff wurden 2.8 g Palladium-Kohle (10 %ig) als Katalysator zugesetzt. Anschließend wurde fünf Stunden bei einem Druck von 0.2 bar und einer Temperatur von 20°C hydriert. Nach Filtration wurde das

Lösemittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend wurden 15 ml Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz mit Wasser gequentscht und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol/Diisopropylether = 4/1/5 als Elutionsmittel gereinigt. Als erste Produktfraktion erhielt man 5 g *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon in Form eines Öls. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 4.8 g (32,9 % d. Th.) *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon Hydrochlorid. Die zweite Produktfraktion lieferte 3.5 g *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon ebenfalls als Öl. Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde die Base in Aceton gelöst und mit einer äquimolaren Menge Wasser und Trimethylchlorsilan versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 3.2 g (21.9% d. Th.) *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon Hydrochlorid.

Beispiel 4

30 Pharmakologische Untersuchungen

Writhing-Test

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

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

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

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

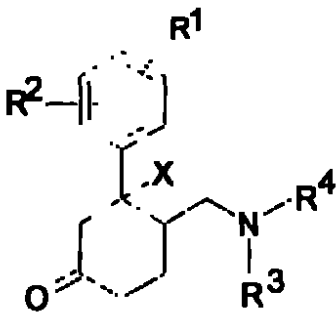
Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

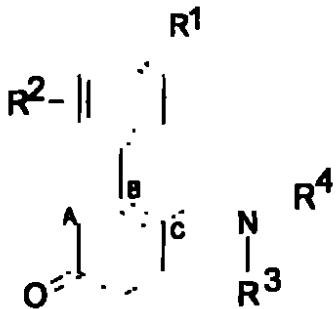
Verbindung	% Hemmung der Writhing-Reaktionen
2	96
3	92
4	100

Patentansprüche:

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



I



Ia

10 , worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R⁵ oder YR⁵ mit Y = C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R⁵ ausgewählt ist aus

15

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocycclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus

20

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

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

OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ bzw. S(O₂)R⁷, wobei R⁷ ausgewählt ist aus

10

H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁸ ersetzt ist, mit R⁸ ausgewählt aus

15

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

20

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

25

NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ oder S(O₂)NR⁹R¹⁰, wobei R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder

30

mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

5

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

10

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

oder

15

R^9 und R^{10} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

20

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

oder

25

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

30

X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^{13} oder OC(O)R^{13} , wobei R^{13} ausgewählt ist aus

5

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

oder,

15

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

und

20

R³, R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

oder

R³ und R⁴ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen

entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

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

5

mit der Maßgabe, daß,

10

wenn $\text{X} = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ und R^3 und R^4 jeweils CH_3 sind, R^1 nicht gleichzeitig R^5 mit $\text{R}^5 = \text{OR}^7$ mit $\text{R}^7 = \text{H}$, CH_3 bzw. eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe, oder $\text{R}^5 = \text{OC(O)OR}^7$ mit $\text{R}^7 = \text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$, oder $\text{R}^5 = \text{OC(O)R}^7$ mit $\text{R}^7 = \text{C}_1\text{-5-Alkyl}$, $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-C}_1\text{-3-Alkyl}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OC(O)C}_1\text{-3-Alkyl}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-N(C}_1\text{-4-Alkyl)}_2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-(N-4-Morpholino)}$ bzw. $\text{CHZ}'\text{-NHZ}''$ mit Z' und Z'' gleich oder verschieden ausgewählt aus H oder $\text{C}_1\text{-6-Alkyl}$, sein kann,

15

oder,

20

wenn $\text{X} = \text{H}$ oder gemäß Formel Ia zwischen C-Atom A und C-Atom B eine Doppelbindung ausgebildet ist, $\text{R}^2 = \text{H}$ und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-6-Alkyl}$, Aryl oder $\text{C}_3\text{-7-Cycloalkyl}$ sind, R^1 nicht gleichzeitig H, $\text{C}_1\text{-6-Alkoxy}$, $\text{O-C}_3\text{-7-Cycloalkyl}$, O-Aryl oder O-Heterocyclyl sein kann.

25

2. Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanoderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $\text{R}^1 = \text{R}^5$, wobei R^5 ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 ; $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Alkenyl}$, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^7 , C(O)OR^7 bzw. SR^7 wobei R^7 ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF₃ oder CH₃,

oder S(O₂)NR⁹R¹⁰, wobei R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß R¹ = R⁵ mit R⁵ ausgewählt aus

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅,

während R², X, R³ und R⁴ eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

15

3. Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanoderivate nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R² = R⁵, wobei R⁵ ausgewählt ist aus

20

H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF₃; OR⁷, mit R⁷ ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH₃;

25

während R¹, X, R³ und R⁴ eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

4. Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanoderivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² unterschiedliche Bedeutungen haben.

30

5. Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

X ausgewählt ist aus

- 5 H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ bzw. OC(O)R⁷ mit R⁷ = H; C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OC(O)R⁷ mit R⁷ = C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise CH₃;

10

oder

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

15

, während R¹, R², R³ und R⁴ eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

- 20 6. Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

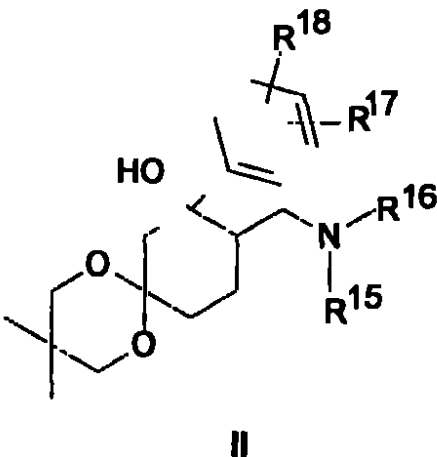
oder

R³ und R⁴ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

30

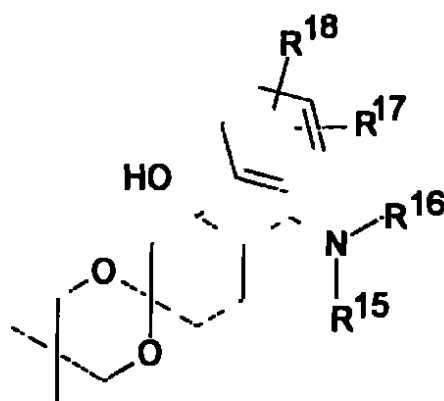
, während R¹, R² und X eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivaten gemäß Anspruch 1 nach Formel Ia oder nach Formel I mit X = H, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel II



- 10 , in denen R¹⁵ eine R³, R¹⁶ eine R⁴, R¹⁷ eine R¹ und R¹⁸ eine R² entsprechende Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, mit Säuren, vorzugsweise Salzsäure, Ameisensäure oder Essigsäure, bei Raumtemperatur umgesetzt werden und anschließend das Produkt gemäß Formel Ia entweder aufgereinigt oder mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, vorzugsweise mit auf einem Trägermaterial wie Aktivkohle absorbiertem Platin oder Palladium als Katalysator, hydriert wird, vorzugsweise in Essigsäureethylester oder einem C₁ - C₄-Alkylalkohol, bei Drücken von 0,1 bis 10 bar und/oder Temperaturen von 20°C bis 80°C und dann das Produkt gemäß Formel I mit X = H aufgereinigt wird.
- 15
- 20

- 25 8. Verfahren zur Herstellung von Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivaten gemäß Anspruch 1 nach Formel I mit X ≠ H, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel II



II

5 , in denen R^{15} eine R^3 , R^{16} eine R^4 , R^{17} eine R^1 und R^{18} eine R^2 entsprechende Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, mit Säuren, vorzugsweise Salzsäure, bei Temperaturen zwischen 0°C und 5°C umgesetzt und die so entstandenen Produkte gemäß Formel I mit $X = \text{OH}$ und unveränderten R^{15} bis R^{18} entweder aufgereinigt oder weiterverarbeitet werden, wobei, wenn X gleich F, Cl, Br, I bzw. CF_3 sein soll, die $X = \text{OH}$ -Gruppe gegen F bzw. Cl bzw. Br bzw. I bzw. CF_3 ausgetauscht wird, wenn $X = \text{OR}^{13}$ sein soll, wobei R^{13} eine der in Anspruch 1 beschriebenen Bedeutungen hat, die $X = \text{OH}$ -Gruppe mit einem Halogenid der Formel III



III

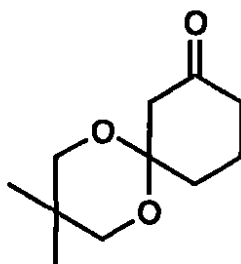
15 verethert wird, wobei R^{19} eine R^{13} analoge Bedeutung hat, oder, wenn $X = \text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, oder OC(O)R^{13} , wobei R^{13} eine der in Anspruch 1 beschriebenen Bedeutungen hat, die $X = \text{OH}$ -Gruppe mit einem Säurechlorid der Formel IV



IV

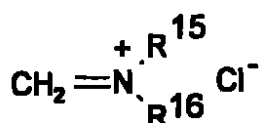
20 oder $\text{Cl-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ verestert wird, wobei R^{20} eine R^{13} analoge Bedeutung hat, und abschließend aufgereinigt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung des Ausgangsprodukts gemäß Formel II zunächst 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on



5

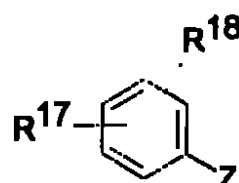
mit Immoniumsalzen der Formel V bzw. mit Formaldehyd und einem Amin der Formel VI umgesetzt werden, wobei R^{15} eine R^3 und R^{16} eine R^4 entsprechende Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben,



V



VI



VII

10

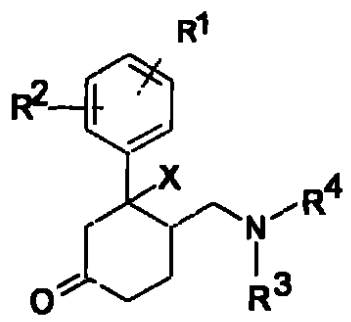
15

und anschließend die so erhaltenen Mannich-Basen mit einer metallorganischen Verbindung der Formel VII, in der Z MgCl, MgBr, Mgl oder Lithium bedeuten und R^{17} eine R^1 und R^{18} eine R^2 entsprechende Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, bei Temperaturen zwischen -70°C und 60°C , vorzugsweise in Diethylether und/oder Tetrahydrofuran reagieren.

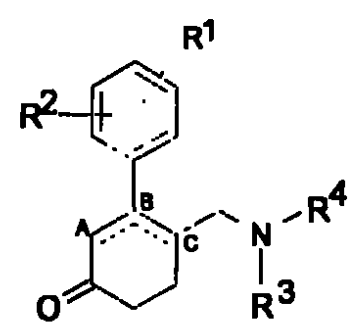
20

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß vor der abschließenden Aufreinigung ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ -, $\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ - und/oder $\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$ -Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei $40^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ verseift wird.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß in R^{15} bis R^{20} gemäß Formeln II bis VII, mindestens eine OH-Gruppe durch eine $OSi(Ph)_2tert.but.$ -Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und unmittelbar vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine $OSi(Ph)_2tert.but.$ -Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine p-Methoxybenzylgruppe mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine NO_2 -Gruppe zu NH_2 reduziert wird.
12. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanoderivat der allgemeinen Formel I bzw. Ia



I



Ia

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R^5 oder YR^5 mit $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^5 ausgewählt ist aus

- 5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus
- 10 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 20 OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ bzw. S(O₂)R⁷, wobei R⁷ ausgewählt ist aus
- 25 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus
- 30 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder

5 NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H, C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

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

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

oder

25 R^9 und R^{10} zusammen ein C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

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

oder

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

5

X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, wobei R^{13} ausgewählt ist aus

10

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

15

20

oder,

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

25

und

R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

30

entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

oder

R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

10

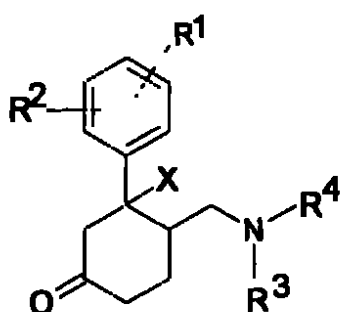
H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

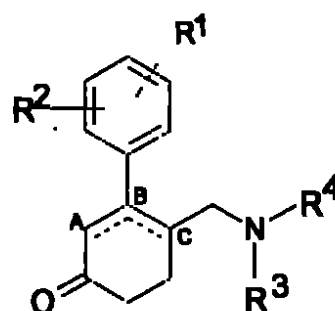
in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

20

13. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß unabhängig voneinander in den allgemeinen Formeln I bzw. Ia



I



Ia

$R^1 = R^5$ ist, wobei R^5 ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1 - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^7 , $C(O)OR^7$ bzw. SR^7 wobei R^7 ausgewählt ist aus

5 H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF_3 oder CH_3 ,

oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß $R^1 = R^5$ mit R^5 ausgewählt aus

H, F, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$,

15

und/oder $R^2 = R^5$, wobei R^5 ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 ; C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF_3 ; OR^7 , mit R^7 ausgewählt aus C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

20

und/oder R^1 und R^2 unterschiedliche Bedeutungen haben,

25

und/oder X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH, CF_3 , $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$ bzw. $OC(O)R^7$ mit $R^7 = H$; C_1 - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

30

vorzugsweise H, F, Cl, OH, $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, $OC(O)R^7$ mit $R^7 = C_1$ - C_4 -Alkyl, vorzugsweise CH_3 ;

oder

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

und/oder R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

10

oder

R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

15

und/oder R^1 , R^2 , X, R^3 und/oder R^4 eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

20 14. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivat ausgewählt aus der Gruppe

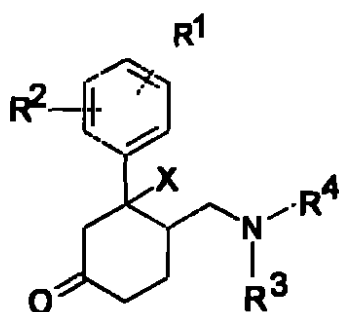
- *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- 25 • *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon],
- 30 • *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon oder

- 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon

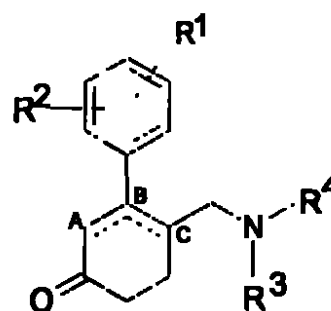
als freie Base oder in Form eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

5

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



I



Ia

10

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R^5 oder YR^5 mit $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^5 ausgewählt ist aus

15

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl oder C_2-C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^6 ersetzt ist, mit R^6 ausgewählt aus

20

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

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

OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ bzw. S(O₂)R⁷, wobei R⁷ ausgewählt ist aus

10 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁸ ersetzt ist, mit R⁸ ausgewählt aus

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

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

25 NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ oder S(O₂)NR⁹R¹⁰, wobei R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder

mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

5

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

10

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

oder

15

R^9 und R^{10} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

20

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

oder

25

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

30

X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^{13} oder OC(O)R^{13} , wobei R^{13} ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

oder,

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

und

20 R³, R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

oder

30

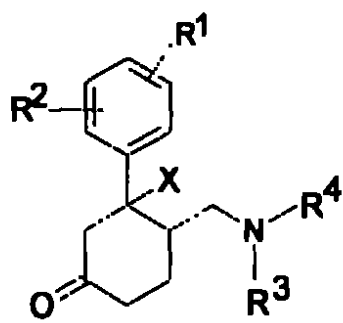
R³ und R⁴ zusammen ein C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen

entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR¹⁴ ersetzt ist, mit R¹⁴ ausgewählt aus

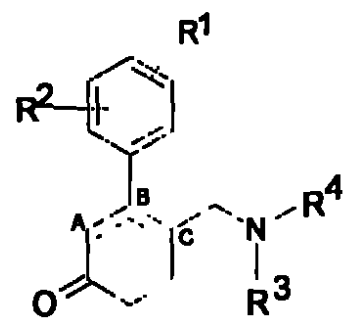
H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

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



I



Ia

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus R⁵ oder YR⁵ mit Y = C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R⁵ ausgewählt ist aus

- 5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁶ ersetzt ist, mit R⁶ ausgewählt aus
- 10 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ bzw. S(O₂)R⁷, wobei R⁷ ausgewählt ist aus
- 20 H, C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₇-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR⁸ ersetzt ist, mit R⁸ ausgewählt aus
- 25 H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 30 Alkylaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{11} ersetzt ist, mit R^{11} ausgewählt aus

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

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

20 oder

R^9 und R^{10} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{12} ersetzt ist, mit R^{12} ausgewählt aus

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

30

oder

R^1 und R^2 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

5 X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, wobei R^{13} ausgewählt ist aus

10

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

15

oder,

20

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

und

25

R^3 , R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

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

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

oder

5

R^3 und R^4 zusammen ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder NR^{14} ersetzt ist, mit R^{14} ausgewählt aus

10

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

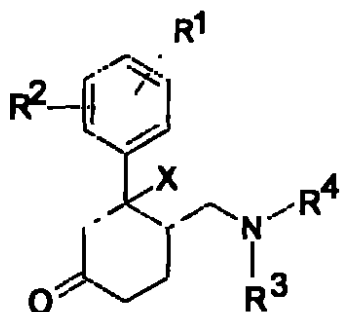
15

in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie sowie insbesondere von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe.

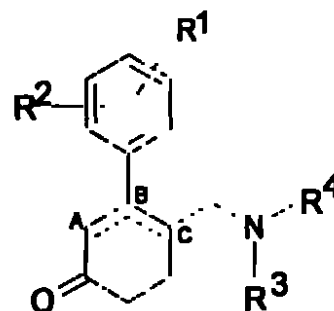
20

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß unabhängig voneinander in den allgemeinen Formeln I bzw. Ia

25



I



Ia

$R^1 = R^5$, wobei R^5 ausgewählt ist aus

- 5 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1 - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^7 , $C(O)OR^7$ bzw. SR^7 wobei R^7 ausgewählt ist aus
- H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF_3 oder CH_3 ,
- 10 oder $S(O_2)NR^9R^{10}$, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 , wobei insbesondere bevorzugt ist, daß $R^1 = R^5$ mit R^5 ausgewählt aus

 H, F, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$,

- 20 und/oder $R^2 = R^5$, wobei R^5 ausgewählt ist aus

 H, F, Cl, Br, I, SCH_3 ; C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF_3 ; OR^7 , mit R^7 ausgewählt aus C_1 - C_4 -Alkyl,

verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

und/oder R^1 und R^2 unterschiedliche Bedeutungen haben,

5

und/oder X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$ bzw. OC(O)R^7 mit $\text{R}^7 = \text{H}$; $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Alkenyl}$, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

vorzugsweise H, F, Cl, OH, $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OC(O)R^7 mit $\text{R}^7 = \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, vorzugsweise CH_3 ;

oder

15

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

und/oder R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH_3 ;

oder

25

R^3 und R^4 zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

und/oder R^1 , R^2 , X, R^3 und/oder R^4 eine der in den vorangehenden Ansprüchen genannten Bedeutungen haben.

30

18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff mindestens ein Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivat ausgewählt aus der Gruppe

- 5
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
 - *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanon],
- 10
 - *rac-cis*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon],
 - *rac-trans*-[4-Dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexanon oder
- 15
 - 4-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enon

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

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung von Aminomethyl-
5 Phenyl-Cyclohexanonderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanonderivate.