

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re PI.-GRUNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para “
DERIVADOS DE AMINOMETIL-FENIL-CICLOHEXANONA.
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN. 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 A.61.-Expediente
número 01-000.529.-

- 1 Me refiero a mi solicitud de 4 de Enero de 2001
- 2 Anexo me permito presentar nuevo texto de la solicitud que reemplaza el originalmente presentado, en el cual se han corregido algunos errores de transcripción y de traducción como sigue
 - (i) Se han modificado las páginas 12 26, 27 40, y 41 de la descripción originalmente presentada y las reivindicaciones 2 13, y 17 originales, con el fin de incluir los grupos sustituyentes faltantes “ CHF_2 ” ‘arilo sustituido o no sustituido y ‘fenilo’ Sobre este particular me permito manifestar que la omisión involuntaria de dichos grupos sustituyentes fué debida a un error de transcripción Dichos grupos sustituyentes son modalidades preferidas que se encuentran sustentadas en las páginas 3 4 8, 9 y 10 de la descripción originalmente presentada.
 - (ii) Se han modificado las páginas 13 27, y 41 del texto de la descripción originalmente presentado y las reivindicaciones 4 13 y 17 originales con el objeto de establecer que los grupos R^1 y R^2 ‘ en conjunto forman el radical – $\text{CH}=\text{CH CH}=\text{CH}-$, y el sistema naftílico resultante puede estar mono o

221 226

polisustituido, preferiblemente con halógeno, OC_{1-3} -alquilo o C_{1-3} -alquilo, no sustituido o mono o polisustituido, particularmente con OCH_3 ". Sobre este particular me permito manifestar que la omisión involuntaria de esta definición para R^1 y R^2 fue debida a un error de transcripción. Dicha definición para R^1 y R^2 es una modalidad preferida que se encuentra sustentada en las páginas 6, 10 y 11 de la descripción originalmente presentada.

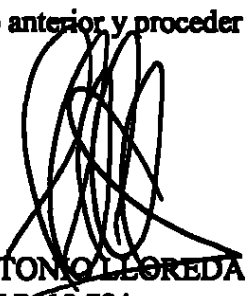
- (iii) Se han modificado las páginas 28, 43 y 58 del texto de la descripción originalmente presentado y las reivindicaciones 14 y 18 originales, con el propósito de incluir ventiún (21) compuestos preferidos que fueron omitidos de manera involuntaria por error durante la traducción de la presente solicitud. Dichos ventiún (21) compuestos preferidos se encuentran cubiertos por el alcance de las fórmulas generales I o Ia, las cuales se encuentran descritas en las páginas 3 a 8 de la descripción originalmente presentada y en la reivindicación 1.

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

3. Anexo también me permito presentar recibo número 10.633 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio que acredita el pago que la presente modificación causa.

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

Señor Superintendente


JOSE ANTONIO OLLAREDA
T.P. 10.784
Código 231

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: GRUNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada con las leyes de Alemania.

Dirección: Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Republica Federal de Alemania.

Teléfono: 3264270

Fax: 2126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Aachen, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 # 5-83 Piso 5, Bogotá

Teléfono: 3264270

Fax: 2126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 17.159.681 TP 10.784

④

Número de expediente:

01-000.529

⑤

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

⑥

Comprobante de pago No. 10.633

Fecha 21-02-01

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA _____

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784

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

223

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800174000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,633
FECHA : FEBRERO 21 DE 2001

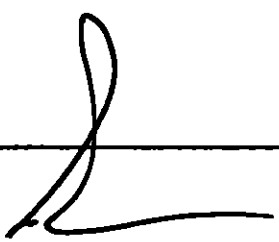
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	2694153	21/02/2001	586,720.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona, procedimientos para su preparación, el uso de los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona para la preparación de medicamentos y medicamentos que contienen los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona.

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

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

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

Press, New York 1990). Además tienen menor eficacia en algunos estados del dolor, particularmente dolores neuropáticos.

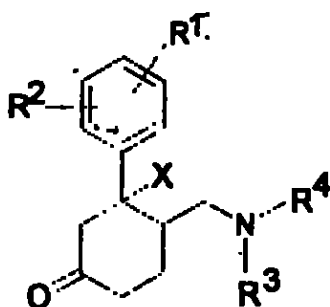
Otro terapéutico conocido para el tratamiento de dolores intensos es el clorhidrato de tramadol (Clorhidrato de (1RS,2RS)-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenilciclohexanol. Este compuesto tiene una situación particular entre los analgésicos de efecto central porque produce una fuerte inhibición del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

Los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos ya habían sido descritos en DE 195 25 137 A1 (Gruenenthal GmbH) al igual que en la solicitud de patente alemana 198 30 105.7-44 (Gruenenthal GmbH). Sin embargo se trataba solamente de precursores de síntesis que no estaban descritos como sustancias activas de medicamentos ni como teniendo efecto analgésico.

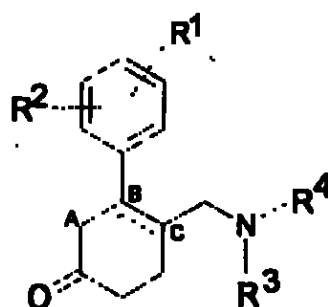
Una finalidad de la invención consiste en proponer sustancias de efecto analgésico adecuados para la terapia del dolor. Además estas sustancias deben tener mínimos efectos

secundarios, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación.

Esta finalidad se cumple por los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos de la presente invención. Por lo tanto un objeto de la presente invención son derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos de la fórmula general I o Ia, también en forma de sus diastereómeros, o enantiómeros, así como sus bases libres o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato,



I



Ia

en las cuales

R^1 y R^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, NO₂, C₁-C₈-alquilo, C₂-C₈-alquenilo o C₂-C₈-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₇-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en el 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;

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
y R¹⁰ independientemente entre sí entre

H, C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-
alquinilo, ramificado o no ramificado, no
sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₇-
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
NR¹¹, siendo R¹¹

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

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

o

R^1 y R^2 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, CF_3 , $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} u $OC(O)R^{13}$, 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

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.

estando exceptuados como objeto de la presente invención

- Compuestos en que X representa .OH, R^2 representa H, R^3 y R^4 representan CH_3 , y R^1 significa simultáneamente R^5 siendo $R^5 = OR^7$ en donde R^7 representa H, CH_3 o un radical piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido, o R^5 representa $OC(O)OR^7$ siendo $R^7 = C_1-C_5$ -alquilo, o siendo $R^5 = OC(O)R^7$ con R^7 representando C_1-5 -alquilo, $NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -alquilo, $C_6H_4-OC(O)C_{1-3}$ -alquilo, $C_6H_4-CH_2N(C_{1-4}-alquilo)_2$, $C_6H_4-CH_2-(N-4-morfolino)$ o $CHZ'-NHZ''$ con Z' y Z'' iguales o distintos entre sí y representando H o C_{1-6} -alquilo,
- o compuestos en que 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 C_{1-6} -alquilo, arilo o C_{3-7} -cicloalquilo y R^1 simultáneamente representa H, C_{1-6} -alcoxi, $O-C_{3-7}$ -cicloalquilo, O-arilo u O-heterociclilo.

En lo referente a alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo o el correspondiente heterociclo se entiende por la definición de sustituido en el sentido de la presente invención la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, y entre radicales polisustituídos se entienden aquellos radicales que están varias veces sustituidos tanto

en átomos distintos como en los mismos átomos, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de carbono en el caso de CF_3 o en átomos distintos en el caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

Además $-\text{C}(\text{O})-$ representa



lo que también vale para $-\text{C}(\text{S})-$ o $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O}_2)-$.

La definición " $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$ " o " $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alquilo}$ " significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 hasta 8 ó 10 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neopentilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano o n-decano.

La definición " $\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-alquilo}$ " significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 a 18 átomos de carbono. Como ejemplo pueden citarse, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neopentilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano, n-undecano, n-dodecano, n-tridecano, n-tetradecano, n-pentadecano, n-hexadecano, n-heptadecano o n-octadecano, no sustituidos o mono o polisustituidos.

La definición " $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alqueno}$ " o " $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alquino}$ " o " $\text{C}_2\text{-C}_{18}\text{-alqueno}$ " o " $\text{C}_2\text{-C}_{18}\text{-alquino}$ " significa en el alcance

de la presente invención hidrocarburos de 2 hasta 8 o 2 hasta 18 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo sustituidos o mono o polisustituidos o propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo no sustituidos o mono o polisustituidos.

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

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

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

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

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

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

En los derivados preferidos de aminometil-fenil-ciclohexanona de la invención según las fórmulas I o Ia, R¹ es igual a R⁵, estando elegido R⁵ entre

H, F, Cl, Br, I, CHF₂, CF₃, NO₂, NH₂, C₁-C₄-alquilo o C₂-

236
241

C₄-alquenilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituidos; arilo sustituido o no sustituido, OR⁷, C(O)OR⁷ o SR⁷ estando elegido R⁷ entre

H, C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, CF₃ o CH₃,

o S(O₂)NR⁹R¹⁰, estando elegidos R⁹ y R¹⁰ independientemente entre sí entre

H, C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

, prefiriéndose particularmente R¹ = R⁵ con R⁵ elegido entre

H, R, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, o fenilo,

mientras R², X, R³ y R⁴ tienen uno de los significados arriba mencionados.

En otros derivados preferidos de aminometil-fenil-ciclohexanona según la presente invención conforme a las fórmulas I o Ia, R² = R⁵, estando elegido R⁵ 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

232
42

CH₃;

mientras R¹, X, R³ y R⁴ tienen uno de los significados arriba indicados.

En otros derivados preferidos de aminometil-fenil-ciclohexanona según la presente invención conforme a las fórmulas I o Ia, R¹ y R² tienen distinto significado, o R¹ y R² en conjunto forman el radical -CH=CH-CH=CH-, y el sistema naftílico resultante puede estar mono o polisustituido, preferiblemente con halógeno, OC₁₋₃-alquilo o C₁₋₃-alquilo, no sustituido o mono o polisustituido, particularmente con OCH₃.

En otros derivados preferidos de aminometil-fenil-ciclohexanona de la invención conforme a las fórmulas I o Ia, 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-alqueno, 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, mientras R¹, R², R³ y R⁴ tienen uno de los significados arriba indicados.

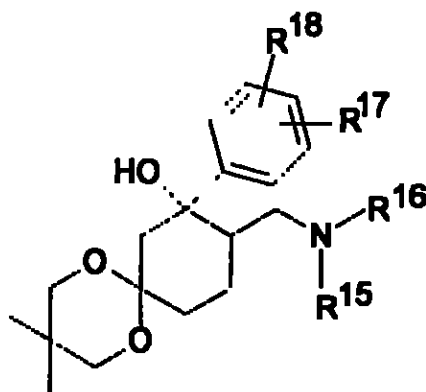
En otros derivados preferidos de aminometil-fenil-ciclohexanona según la invención conforme a las figuras I o Ia

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, mientras R^1 , R^2 y X tienen uno de los significados arriba indicados.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona descriptos como objeto de la invención de la fórmula Ia o de la fórmula I con $X = H$, por el cual compuestos de la fórmula II

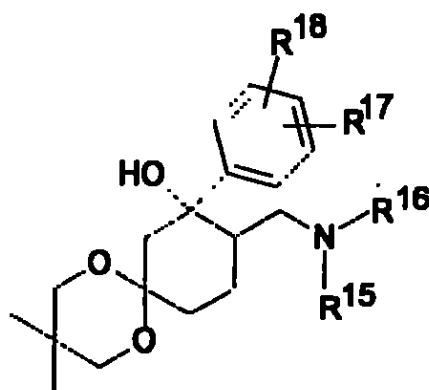


II

en donde R^{15} tiene el significado de R^3 , R^{16} el significado de R^4 , R^{17} el significado de R^1 y R^{18} el significado de R^2 , se

hacen reaccionar con ácidos, preferiblemente ácido clorhídrico, fórmico o acético, a temperatura ambiente. Luego el producto conforme a la fórmula Ia es purificado como producto final o este producto es hidrogenado con hidrógeno catalíticamente activado para dar un producto conforme a la fórmula I con $X=H$ y luego purificado. La hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente con platino o paladio absorbido sobre un soporte tal como carbón activado como catalizador, en acetato de etilo o en un alcohol $C_1 - C_4$ -alquílico a presiones de 0,1 a 10×10^5 Pa y/o temperaturas de 20°C hasta 80°C .

Además es- objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula I con X distinto de H , ya descripto como objeto de la presente invención en el cual compuestos de la fórmula II



II

en que R^{15} tiene el significado de R^3 , R^{16} tiene el significado de R^4 , R^{17} tiene el significado de R^1 y R^{18} tiene

el significado de R^2 , se hacen reaccionar con ácidos, preferiblemente ácido clorhídrico, fórmico o acético, a temperaturas entre 0 y 5°C. Luego el producto de la fórmula I con $X = OH$ y R^{15} a R^{18} sin modificar se purifica como producto final o se sigue procesando. Cuando el producto debe hacerse reaccionar para dar un compuesto con X igual a F , Cl , Br , I o CF_3 , el OH representado por X es intercambiado por procedimientos convencionales por F o Cl o Br o I o CF_3 . Cuando el producto debe ser convertido en un compuesto con X igual a OR^{13} teniendo R^{13} uno de los significados arriba indicados, el OH representado por X se eterifica con un haluro de la fórmula III



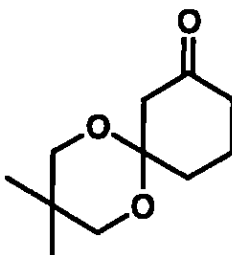
teniendo R^{19} un significado análogo al de R^{13} . Cuando el producto debe hacerse reaccionar para dar un compuesto en que X representa $O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$, u $OC(O)R^{13}$, teniendo R^{13} uno de los significados arriba descriptos, el OH representado por X se esterifica con un cloruro de ácido de la fórmula IV



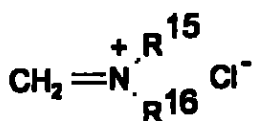
o $Cl-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ teniendo R^{20} un significado análogo al de R^{13} y finalmente se purifica el producto final.

También es objeto de la presente invención un

procedimiento de preparación de la materia prima según la fórmula II de los procedimientos arriba descriptos. Para ello, primeramente se hace reaccionar 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona



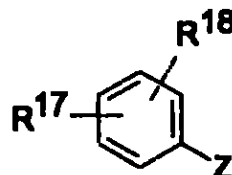
con sales de imonio de la fórmula V o con formaldehído y una amina de la fórmula VI, teniendo R^{15} un significado correspondiente a R^3 y R^{16} un significado correspondiente a R^4 como ya se ha descripto.



V



VI



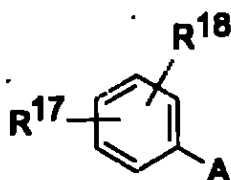
VII

Luego 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 y R^{17} tiene un significado correspondiente a R^1 y R^{18} un significado correspondiente a R^2 , a temperaturas entre -70°C y 60°C . Los solventes preferidos para esta reacción son éter dietílico o

242-19

tetrahidrofurano. La reacción con un compuesto de Grignard de la fórmula VII puede llevarse a cabo con o sin el agregado de un correactivo. Al utilizar un correactivo se prefiere 1,2-dibromometano.

Los compuestos de Grignard de la fórmula VII, en que Z representa MgCl, MgBr o MgI, son obtenibles comercialmente pero también pueden prepararse por reacción de compuestos halogenados de la fórmula VIII en que A representa Cl, Br o I y R¹⁷ tiene un significado correspondiente a R¹ y R¹⁸ al de R², con magnesio. Los compuestos litioorgánicos de la fórmula VII en que Z representa Li pueden obtenerse por reacción de compuestos halogenados de la fórmula VIII en que A representa Cl, Br o I, por ejemplo con solución de n-butillitio en hexano por intercambio de halógeno-litio.



VIII

Bajo las condiciones de reacción mencionadas, OH, SH y NH₂ pueden participar de reacciones secundarias indeseables. Por lo tanto se prefiere proveerlas de grupos protectores o en el caso de NH₂ sustituirlo por NO₂ y en la última etapa de reacción antes de la purificación desdoblar el grupo protector o reducir el grupo NO₂. Por lo tanto otro objeto de

la invención es una variante de los procedimientos arriba indicados en que en R^{15} hasta R^{20} según las fórmulas II hasta VII, y eventualmente también VIII, al menos un OH es sustituido por un grupo $OSi(Ph)_2$ ter-butilo, al menos un grupo SH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH_2 es sustituido por un grupo NO_2 y una vez terminadas todas las secuencias de reacción y antes de la purificación del producto final se desdobla un grupo $OSi(Ph)_2$ ter-butilo con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o al menos un grupo p-metoxibencilo con una metalamina, preferiblemente una sodioamina y/o al menos un grupo NO_2 se reduce a NH_2 .

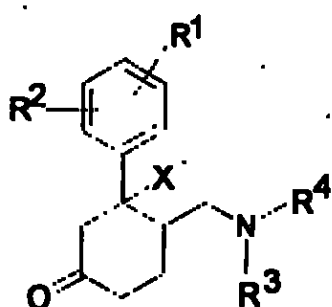
Además los grupos ácido carboxílico o ácido tiocarboxílico eventualmente no son estables bajo las condiciones de reacción citadas de modo que se prefiere hacer reaccionar sus ésteres metílicos y saponificar el producto de reacción una vez terminada toda la secuencia de reacción y antes de la purificación con solución de KOH o de NaOH en metanol a $40^\circ C - 60^\circ C$. Por lo tanto otro objeto de la invención es una variante del procedimiento arriba descrito en el cual una vez terminada la secuencia de reacción y antes de la purificación del producto final, un producto del proceso que tiene al menos un grupo $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$ y/o $C(S)OCH_3$ es saponificado con solución de KOH o NaOH en metanol a $40^\circ C - 60^\circ C$.

La purificación de los productos obtenidos en las secuencias de reacción individuales se produce por cristalización o cromatografía en columna.

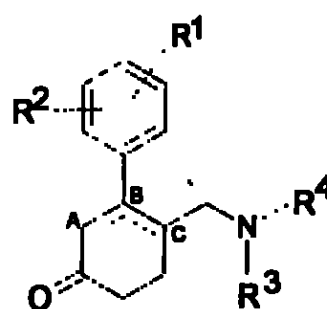
Los compuestos de las fórmulas I o Ia pueden salificarse con ácidos fisiológicamente tolerables tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico, en forma convencional. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente tal como éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación de los clorhidratos es particularmente adecuado trimetilclorosilano en solución acuosa.

Los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona de la invención son toxicológicamente inocuos de modo que son adecuados como sustancias farmacéuticas activas en medicamentos.

En consecuencia, otro objeto de la invención son medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de la 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

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

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

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

249/54

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;

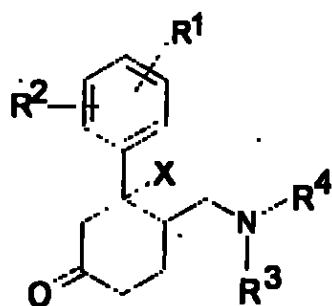
o

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

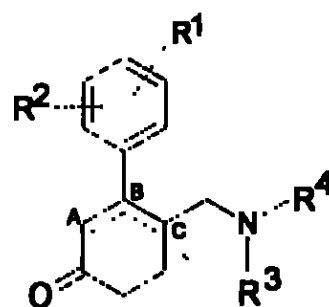
H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, o sustituido o mono o polisustituido.

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

Se prefieren medicamentos que contienen al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula general I o Ia



I



Ia

en las cuales, independientemente entre sí,

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

H, F, Cl, Br, I, CHF_2 , 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; arilo sustituido o no sustituido; OR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 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 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 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, R, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CHF_2 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 ,

OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, o fenilo,

y/o $\text{R}^2 = \text{R}^5$, estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alquenilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, preferiblemente CF_3 , OR^7 , con R^7 elegido entre $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente CH_3 ;

y /o R^1 y R^2 tienen distinto significado, o R^1 y R^2 en conjunto forman el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, y el sistema naftílico resultante puede estar mono o polisustituido, preferiblemente con halógeno, OC_{1-3} -alquilo o C_{1-3} -alquilo, no sustituido o mono o polisustituido, particularmente con OCH_3 .

y /o X está elegido entre

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O-S}(\text{O}_2)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ con $\text{R}^7 = \text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo o $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alquenilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, preferiblemente H, F, Cl, OH, $\text{O-S}(\text{O}_2)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ con $\text{R}^7 = \text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, preferiblemente CH_3 ;

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,

252-81

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 arriba indicados.

Se prefieren particularmente medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona elegida 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]
- 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enona

B3

- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-naftalen-2-il-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-naftalen-2-il-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohex-2-enona

254 89

- clorhidrato de *rac-cis*-3-bifenil-4-il-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona
- clorhidrato de 3-(3-difluorometil-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,4-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-dicloro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- *rac-cis*-3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona

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

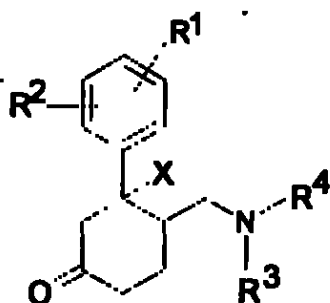
Los medicamentos según la presente invención contienen además de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden ser administrados como formas

medicamentosas líquidas en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, como formas medicamentosas semisólidas, tales como granulados, tabletas, pellas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de los excipientes, así como de las cantidades de los mismos a utilizar dependen de la aplicación del medicamento por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral, tópica, inhalativa, son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como sprays. Los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituida según la presente invención en un depósito en forma disuelta en un emplasto, preferiblemente con agregado de medios que favorecen la penetración en la piel son formas de aplicación percutáneas adecuadas. Las formas de preparación aplicables por vía oral o subcutánea pueden liberar los derivados de aminometil-metil-ciclohexanona sustituidos de la presente invención en forma retardada. La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad. Generalmente se aplican 50 a 500 mg/kg de

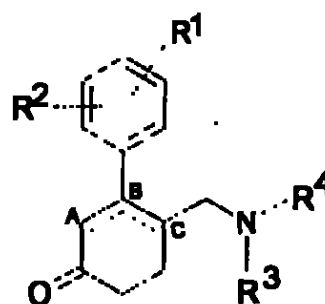
286 90

al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona.

Preferiblemente los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona se utilizan para el tratamiento del dolor, de manera que otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula general 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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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 o $\text{S(O}_2\text{)R}^7$, comprendiendo R^7

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 sustituido o mono o polisustituido: $\text{C}_3\text{-C}_7$ -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^8 , siendo R^8

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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

258
283

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, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -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;

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

o

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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

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

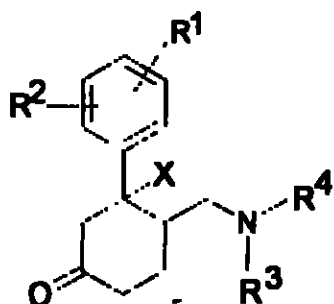
R^3 y R^4 conjuntamente forman C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

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.

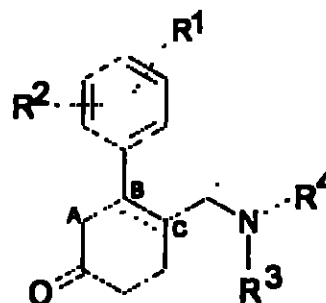
en forma de sus diastereómeros o enantiómeros así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Imprevisiblemente se ha verificado que los derivados de

aminometil-fenil-ciclohexanona sustituidos de la presente invención también son muy adecuados para otras indicaciones, particularmente para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea, pero también en otras indicaciones. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona sustituido de la fórmula general 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, 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;

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 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -
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

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

o

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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

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

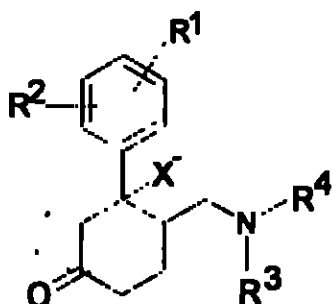
R^3 y R^4 conjuntamente forman C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

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,

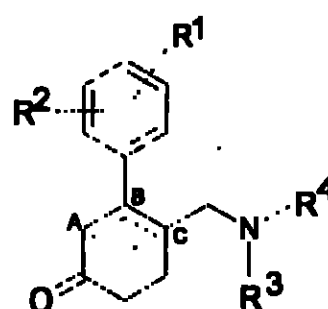
en forma de sus diastereómeros o enantiómeros así como su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato, para la

preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades psíquicas y/o epilepsia, así como particularmente incontinencia urinaria, prurito y/o diarrea.

Se prefiere el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula I o Ia



I



Ia

en las cuales, independientemente entre sí,

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

H, F, Cl, Br, I, CHF_2 , CF_3 , NO_2 , NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo o $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alquenilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituidos; arilo sustituido o no sustituido; OR^7 , C(O)OR^7 o SR^7 estando elegido R^7 entre

H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no

26-26

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} independien-
temente entre sí entre

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

, prefiriéndose particularmente $\text{R}_1 = \text{R}_5$ con R_5 elegido
entre

H, R, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CHF_2 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 ,
 OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ o fenilo,

y/o $\text{R}^2 = \text{R}^5$, estando elegido R^5 entre

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 , C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -
alquenilo, ramificados o no ramificados, no
sustituidos o mono o polisustituidos,
preferiblemente CF_3 , OR^7 , con R^7 elegido entre C_1 -
 C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente
 CH_3 ;

y /o R^1 y R^2 tienen distinto significado, o R^1 y R^2 en
conjunto forman el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, y el sistema
naftílico resultante puede estar mono o polisustituido,
preferiblemente con halógeno, OC_{1-3} -alquilo o C_{1-3} -alquilo, no
sustituido o mono o polisustituido, particularmente con OCH_3 .

y /o X está elegido entre

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, u $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ con

26893

$R^7 = H, C_1-C_4$ -alquilo o C_2-C_4 -alquenilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, preferiblemente $H, F, Cl, OH, O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3, OC(O)R^7$ con $R^7 = C_1-C_4$ -alquilo, preferiblemente CH_3 ;

o

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

Se prefiere particularmente el uso de al menos un derivado de aminometil-fenil-ciclohexanona elegida 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-3-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-naftalen-2-il-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-naftalen-2-il-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona

270

- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-cis*-3-bifenil-4-il-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona
- clorhidrato de 3-(3-difluorometil-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,4-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-dicloro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona

221 ~~22~~

- *rac-cis-3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona*

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

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

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen compuestos de la presente invención y su preparación y los ensayos de eficacia realizados con los mismos.

A tal efecto valen las siguientes indicaciones de carácter general:

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

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

Los ensayos cromatográficos en capa delgada fueron efectuados con placas HPTLC de sílica gel 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

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

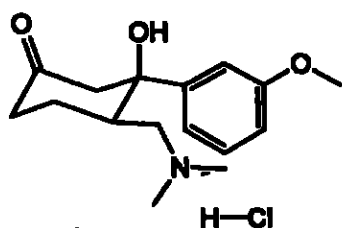
La indicación éter significa éter dietílico.

272-27

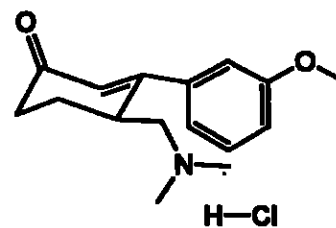
Salvo indicación en contrario, el éter de petróleo utilizado tiene un intervalo de ebullición de 50 a 70°C.

Ejemplo 1

rac-cis-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona] (Compuesto 1) y 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona (Compuesto 6)



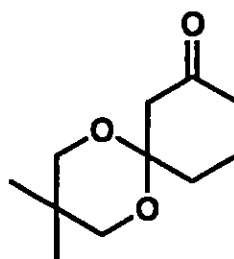
(1)



(6)

Etapa 1:

3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ona

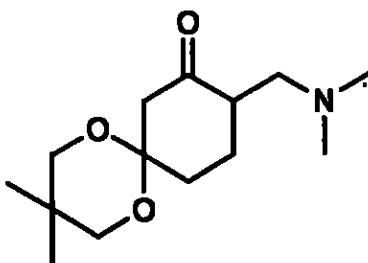


448,5 g de 1,3-ciclohexanodiona, 416 g de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y 12 g de ácido p-tolúico fueron

incorporados en 3000 ml de diclorometano y calentados durante 24 horas en separador de agua bajo reflujo. Una vez terminada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agregaron 2000 ml de solución de hidróxido de sodio al 32%. Se separaron las fases y la fase orgánica fue lavada primeramente con solución de bicarbonato de sodio (44,4 g de solución de bicarbonato de sodio/ 850 ml de agua) y luego con 350 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y luego se evaporó el solvente al vacío obteniéndose 345 g (50% del rendimiento teórico) de 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona.

Etapas:

9-dimetilaminometil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona

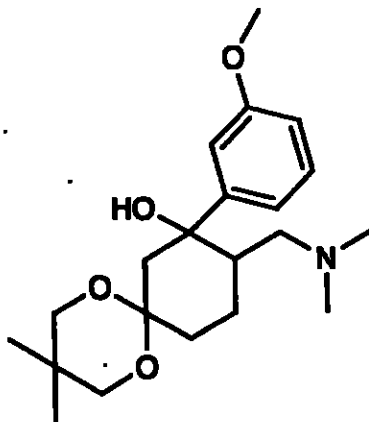


345 g de 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona fueron disueltos en 1900 ml de acetonitrilo p.a. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se agregaron 140 g de cloruro de N,N-dimetilmetilenimonio y una gota de cloruro de acetilo. Se agitó durante 6 horas a 0°C. Se

dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separó filtrando por succión el sólido blanco precipitado, se lavó con acetona y se secó al vacío. Se obtuvieron 310 g de clorhidrato de 9-dimetilaminometil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ona en forma de sólido blanco. Se liberó la base disolviendo el sólido en agua y agregando una cantidad equimolar de solución saturada de carbonato de sodio. Se agitó durante una hora. La mezcla fue extraída 3 veces con sendas porciones de 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de sodio y el solvente evaporado al vacío, obteniéndose 300 g (68% del rendimiento teórico) de 9-dimetilaminometil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ona.

Etapas 3:

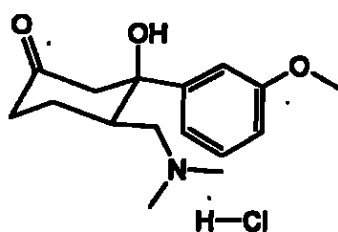
9-dimetilaminometil-8-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ol



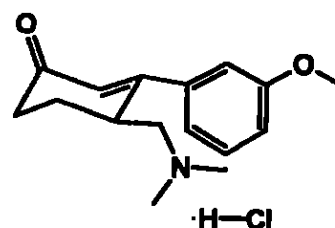
Se colocaron 36 g de magnesio en 150 ml de tetrahidrofurano p.a. Luego se agregaron por gotas 285,5 g de 3-bromoanisol en 300 ml de tetrahidrofurano p.a. Se dejó reaccionar durante una hora más y se enfrió la mezcla de reacción a 20°C. A esta temperatura se agregaron por gotas 290 g de 9-dimetilaminometil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ona en 700 ml de tetrahidrofurano p.a. Se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente y luego a una temperatura de 10 a 15°C se agregaron primeramente 200 ml de cloruro de amonio al 20%, luego 300 ml de agua y finalmente se agregaron por gotas 100 ml de una solución de ácido clorhídrico al 32%. Se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída 2 veces con sendas porciones de 400 ml de acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente al vacío. A la base en bruto resultante se agregaron 1000 ml de éter de petróleo. El compuesto del título comenzó a cristalizar después de corto tiempo. Para completar la cristalización, se agregaron 2100 ml de éter diisopropílico y se siguió agitando 2 horas a 5°C. Se separaron los sólidos filtrando por succión, se lavó con éter diisopropílico y finalmente se secó al vacío obteniéndose 156 g (41,5% del rendimiento teórico) en forma de un sólido blanco.

Etapa 4

Clorhidrato de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona (1) y clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona (6)

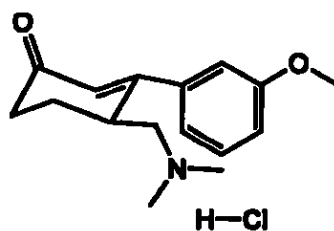


(1)



(6)

a) clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona (Compuesto 6)

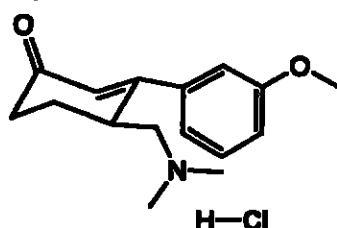


Se disolvieron 182 g de 9-dimetilaminometil-8-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ol en 1200 ml de tetrahydrofurano y se enfrió la mezcla de reacción a 5°C. A esta temperatura se agregó una mezcla de 600 ml de ácido clorhídrico al 32% y 600 ml de agua.

277

Se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se agregaron a 5°C 500 ml de acetato de etilo y se ajustó la mezcla de reacción a pH 12 con solución de hidróxido de sodio al 32%. Se separaron las fases y la fase acuosa fue lavada tres veces con sendas porciones de 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron luego lavadas dos veces con sendas porciones de 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y a continuación se eliminó el solvente. La purificación se hizo a través de la formación de clorhidrato. A tal efecto se disolvió 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona base en 500 ml de acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío. Se obtuvo 63,6 g (78,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona.

b) Clorhidrato de rac-cis-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona (Compuesto 1)]

278
709

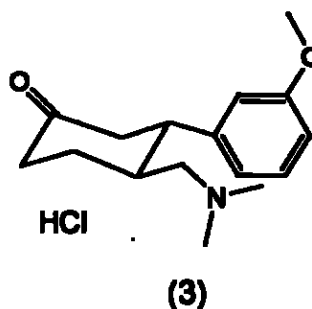
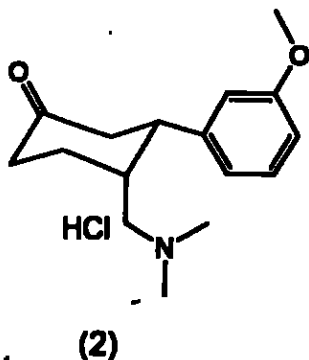
Se disolvieron 150 g de 9-dimetilaminometil-8-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-8-ol en tetrahidrofurano y se enfrió a -10°C . Luego se agregó por gotas 1000 ml de una mezcla de agua y ácido clorhídrico al 32% (5 : 1). La preparación se dejó durante la noche a 5°C . A continuación se agregaron 750 ml de éter-dietílico y luego se ajustó a pH 12 con 200 ml de solución de hidróxido de sodio al 32%. Se separaron las fases y la fase acuosa fue lavada dos veces con sendas porciones de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de sodio y luego se evaporó el solvente al vacío. La base de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona fue disuelta en acetona y se agregaron cantidades equimolares de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío obteniéndose 67 g (59% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-

279/51

ciclohexanona.

Ejemplo 2

Clorhidrato de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohexanona (Compuesto 2) y clorhidrato de *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohexanona (compuesto 3)



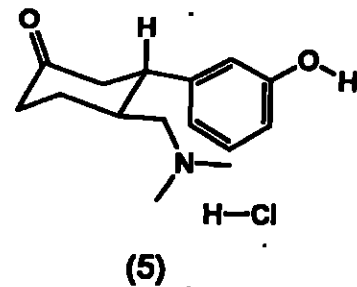
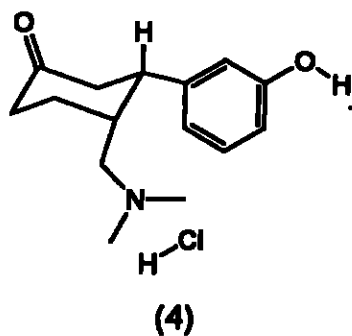
28,5 g de 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-ciclohex-2-enona preparados según el ejemplo 1 etapa 4a) fueron disueltos en 250 ml de metanol absoluto. Se agregaron 2,8 g de carbón de paladio al 10% como catalizador bajo agitación y haciendo pasar nitrógeno seco. Luego se hidrógeno durante cinco horas a una presión de $0,2 \times 10^5 \text{ Pa}$ y una temperatura de 20°C . Después de la filtración se evaporó el solvente al vacío y se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol/éter diisopropílico = 4/1/5 como eluyente. Como primera

fracción de producto se obtuvo 7,5 g de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona en forma de un aceite. Para la preparación del clorhidrato se disolvió la base en acetona y se agregaron cantidades equimolares de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío, obteniéndose 7,2 g (25,4% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona. La segunda fracción de producto dio 7,8 g de *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona también como aceite. Para la preparación del clorhidrato se disolvió la base en acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío. Se obtuvieron 7,4 g (26,1% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona.

Ejemplo 3

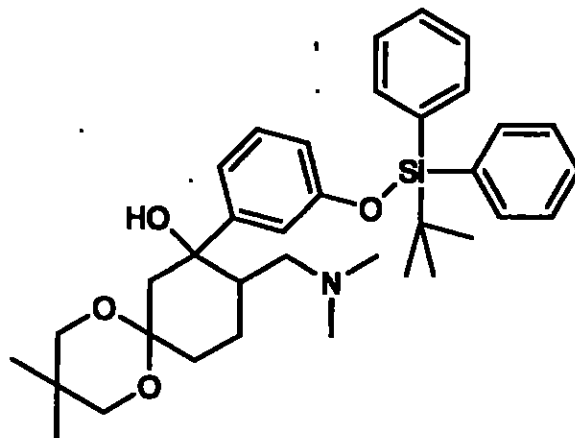
rac-cis-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (compuesto 4) y *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (compuesto 5)

28/86



Etapa 1

8-[3-(ter.butil-difenil-silaniloxi)-fenil]-9-dimetilaminometil-3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro-[5.5]undecan-8-ol



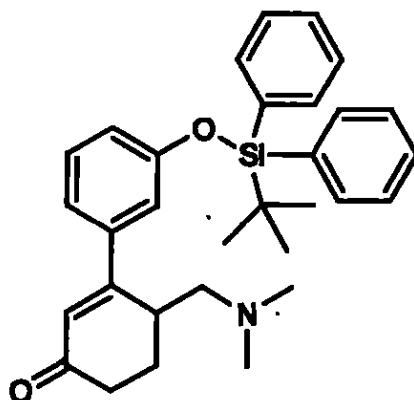
Se colocaron 17,3 g de viruta de magnesio en tetrahidrofurano. Luego se agregaron por gotas y bajo ligero reflujo 293 g de (3-bromo-fenoxi)-ter-butil-difenilsilano en 150 ml de tetrahidrofurano. Se dejó

282
782

reaccionar una hora más y luego se agregaron por gotas y a 20°C 142 g de 9-dimetilaminometil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona preparados según el ejemplo 1 etapa 2. Se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. A continuación a una temperatura de 10 a 15°C se hidrolizó con 200 ml de solución de cloruro de amonio al 20% y luego con 500 ml de agua. La fase acuosa fue extraída dos veces con sendas porciones de 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó el solvente al vacío. El residuo fue purificado sobre sílica gel con acetato de etilo/metanol = 9/1 obteniéndose 197 g (60% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

Etapla 2

3-[3-(ter.butil-difenil-silanoloxi)-fenil]-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona

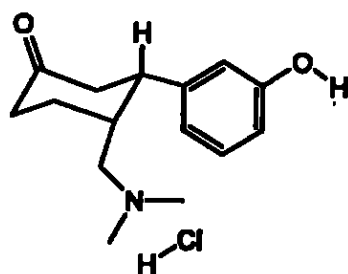


283

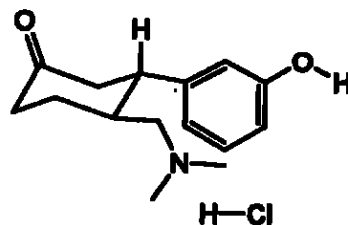
197 g de 8-[-3-(ter.butil-difenil-silaniilo)-fenil]-9-dimetilaminometil-3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro-[5.5]undecan-8-ol fueron disueltos en tetrahidrofurano y enfriados a 5°C. A esta temperatura se agregó por gotas una mezcla de 300 ml de ácido clorhídrico concentrado y 300 ml de agua y luego se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. Luego bajo enfriamiento con hielo se agregaron 400 ml de acetato de etilo y se ajustó a pH 12 con solución de hidróxido de sodio al 32%. Se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída tres veces con sendas porciones de 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas dos veces con sendas porciones de 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente al vacío. El residuo fue purificado sobre sílica gel con acetato de etilo/metanol = 1/1 obteniéndose 68 g (42% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

Etapas 3

rac-cis-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (4) y *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (5)



(4)



(5)

Se disolvieron 25 g de 3-[-3-(ter.butil-difenil-silanoloxi)-fenil]-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona en 110 ml de metanol absoluto. Agitando y haciendo pasar nitrógeno seco se agregaron 2,8 g de carbón de paladio al 10% como catalizador y luego se hidrógeno durante cinco horas a una presión de $0,2 \times 10^5 \text{ Pa}$ y una temperatura de 20°C . Después de la filtración se evaporó el solvente al vacío y el residuo se disolvió en 60 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agregaron 15 ml de fluoruro de tetrabutylamonio a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la preparación se descompuso con agua y se extrajo con acetato de acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol/éter diisopropílico = 4/1/5 como eluyente. Como primera fracción de producto

285 740

se obtuvieron 5 g de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona en forma de un aceite. Para la preparación del clorhidrato se disolvió la base en acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío, obteniéndose 4,8 g (32,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-cis*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona. La segunda fracción de producto dio 3,5 g de *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona también como aceite. Para la preparación del clorhidrato se disolvió la base en acetona y se agregó una cantidad equimolar de agua y trimetilclorosilano. El clorhidrato precipitado fue filtrado por succión y secado al vacío, obteniéndose 3,2 g (21,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de *rac-trans*-[4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohexanona.

Ejemplo 4

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante los métodos indicados, comprobándose su estructura por ensayo NMR:

- 4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohex-2-enona
- 4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enona

286
291

- rac-trans-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- rac-cis-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- 4-dimetilaminometil-3-(4-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- 4-dimetilaminometil-3-naftalen-2-il-ciclohex-2- enona (1)
- rac-trans-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-naftalen-2-il-ciclohexanona (2)
- rac-trans-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- rac-cis-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- rac-cis-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona
- rac-cis-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohexanona (3)
- 4-dimetilaminometil-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohex-2-enona (4)
- rac-cis-3-bifenil-4-il-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona (X)
- 3-(3-difluorometil-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- 4-dimetilaminometil-3-(3-fluorofenil)-ciclohex-2-enona

287
92

- 3-(3,4-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-
ciclohex-2-enona
- 4-dimetilaminometil-3-(4-fluorofenil)-ciclohex-2-
enona
- 4-dimetilaminometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-
ciclohex-2-enona
- 3-(3,5-dicloro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-
2-enona
- 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-
ciclohex-2-enona
- rac-cis-3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-
3-hidroxi-ciclohexanona

Ejemplo 5 ..

Ensayos farmacológicos

Ensayo de Writhing

El efecto antinociceptivo de los compuestos de la invención fue ensayado en el ensayo de Writhing inducido por fenilquinona modificado por I. C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959) en el ratón. A tal efecto se utilizaron ratones macho NMRI de un peso de 25 a 30 g. Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de un compuesto de la presente invención 0,3 ml por ratón de una solución

acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (así denominada reacción de Writhing = aplastamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona. Como control se utilizaron animales que recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio por vía intravenosa y fenilquinona por vía intravenosa.

Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

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

Todos los compuestos de la invención ensayados tenían un efecto analgésico desde medianamente intenso hasta intenso.

Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están reunidos en la Tabla 1

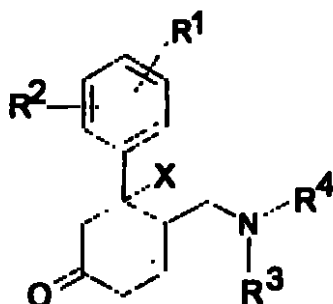
289
244

Tabla 1: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el
ratón

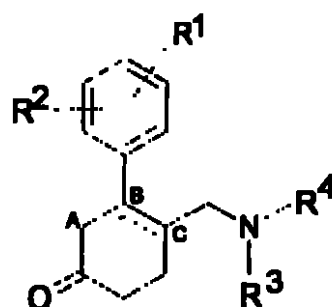
Compuesto	% Inhibición de la Reacción de Writhing
2	96
3	92
4	100

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

2012

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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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 o $\text{S(O}_2\text{)R}^7$, comprendiendo R^7

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 sustituido o mono o polisustituido: $\text{C}_3\text{-C}_7$ -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^8 , siendo R^8 .

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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

292 GA

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

o

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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

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_{1-5} -

295
300

alquilo, $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-C}_{1-3}\text{-alquilo}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OC(O)-C}_{1-3}\text{-alquilo}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{N(C}_{1-4}\text{-alquilo)}_2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-(N-4-morfolino)}$ o CHZ'-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, $\text{C}_{1-6}\text{-alcoxi}$, $\text{O-C}_{3-7}\text{-cicloalquilo}$, O-arilo u O-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, CHF_2 , 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; arilo sustituido o no sustituido; OR^7 , C(O)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 $\text{S(O}_2\text{)NR}^9\text{R}^{10}$, 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

796

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃,
OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅ o fenilo,
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 o R¹ y R² en conjunto forman
el radical -CH=CH-CH=CH-, y el sistema naftílico resultante
puede estar mono o polisustituido, preferiblemente con
halógeno, OC₁₋₃-alquilo o C₁₋₃-alquilo, no sustituido o mono o
polisustituido, particularmente con OCH₃.

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 =

292502

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;

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.

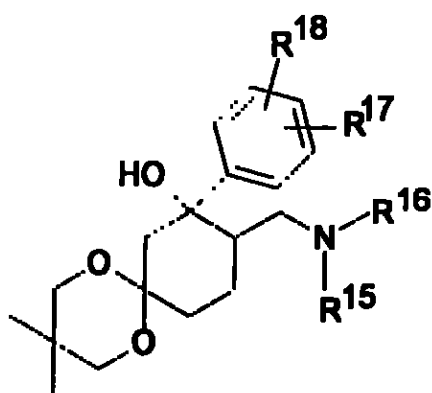
6.- Derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R³ y R⁴ están elegidos independientemente del grupo que comprende

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

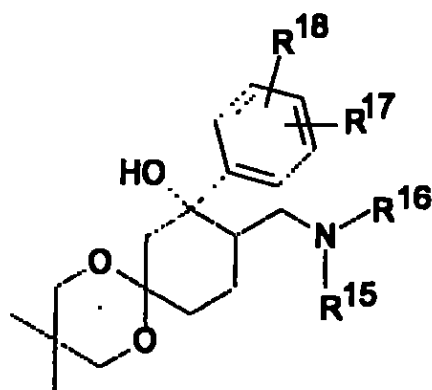


II

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 10×10^5 Pa 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

299



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 $X = H$ 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^{19} un significado análogo al de R^{13} , o para obtener

300/5

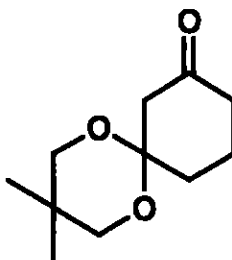
X representando $O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$, u $OC(O)R^{13}$, teniendo R^{13} uno de los significados indicados en la reivindicación 1, se esterifica X representando OH con un cloruro de ácido de la fórmula IV



IV

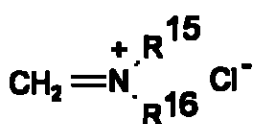
o $Cl-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ teniendo R^{20} un significado análogo al de R^{13} purificando luego el producto.

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-dioxa-espiro[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,

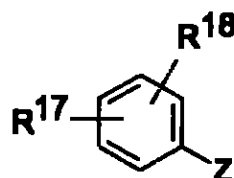
30/6/77



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.

(En qué etapa, qué pda?)

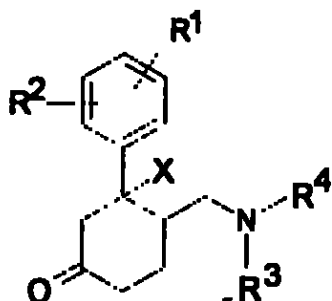
11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 10, CARACTERIZADO porque en R¹⁵ hasta R²⁰ según las fórmulas II hasta VII' al menos un OH es sustituido por un grupo OSi(Ph)₂ter.butilo, al menos un SH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH₂ es sustituido por un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

Cláusula de objeto
indeterminado.

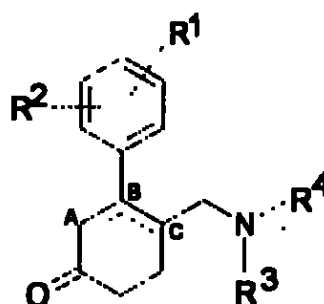
30287

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

12.- 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

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan R^5 o YR^5 estando elegido Y del grupo que comprende $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -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 y estando elegido R^5 del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o

polisustituidos, C₃-C₇-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en el 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;

304/251

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 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -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

305 310

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

o

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

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o 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

306
91

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

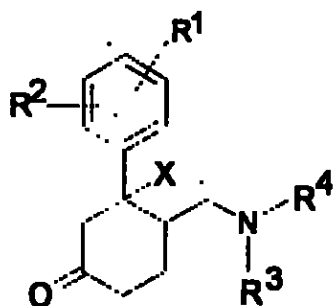
R^3 y R^4 conjuntamente forman C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o
insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un
heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en
el ciclo está sustituido por S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

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,

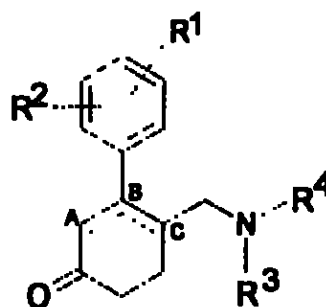
En forma de sus diastereómeros o enantiómeros así como su
base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente
tolerable, particularmente el clorhidrato.

301
2
3

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, CHF_2 , 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; arilo sustituido o no sustituido, 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 $\text{S(O}_2\text{)NR}^9\text{R}^{10}$, 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

308 9/3

entre

H, R, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃,
OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅ o fenilo,

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
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 R^1 y R^2 tienen distinto significado, o R^1 y R^2 en
conjunto forman el radical -CH=CH-CH=CH-, y el sistema
naftílico resultante puede estar mono o polisustituído,
preferiblemente con halógeno, OC₁₋₃-alquilo o C₁₋₃-alquilo, no
sustituído o mono o polisustituído, particularmente con OCH₃.

y/o X está elegido entre

H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, u OC(O)R⁷ con
 $R^7 = H$, C₁-C₄-alquilo o C₂-C₄-alquenilo, ramificados
o no ramificados, no sustituidos o mono o
polisustituídos,

preferiblemente H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃,
OC(O)R⁷ con $R^7 = C_1-C_4$ -alquilo, preferiblemente CH₃;

o

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

309
314

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

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

210
315

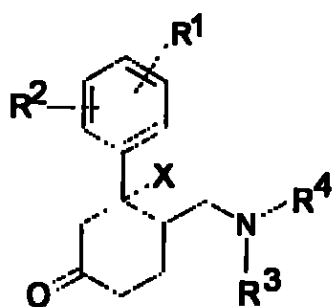
- 4-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
 - clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohex-2-enona
 - clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enona
 - clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
 - clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
 - clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
 - ✓ • clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-naftalen-2-il-ciclohex-2-enona
 - ✓ • clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-naftalen-2-il-ciclohexanona
 - clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
 - clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
 - clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona
 - ✓ • clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohexanona
 - ✓ • clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(6-metoxi-

naftalen-2-il)-ciclohex-2-enona

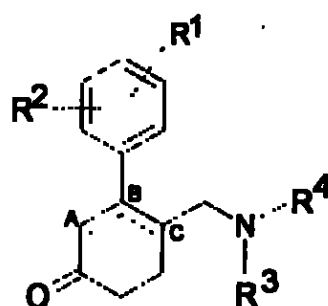
- clorhidrato de rac-cis-3-bifenil-4-il-4-*
dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona
- clorhidrato de 3-(3-difluorometil-fenil)-4-
dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-
fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,4-difluoro-fenil)-4-
dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-
fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-
trifluorometil-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-dicloro-fenil)-4-
dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-
dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- rac-cis-3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-
3-hidroxi-ciclohexanona

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

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

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;

313
48

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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 , $S(O)R^7$ o $S(O_2)R^7$, comprendiendo R^7

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido: C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado o 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^8 , siendo R^8

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;

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

NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ o $S(O_2)NR^9R^{10}$, estando elegidos R^9 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

319
219

sustituídos o mono o polisustituídos, C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituídos, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹¹, siendo R¹¹

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

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

o

R⁹ y R¹⁰ en conjunto representan 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 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-alqueno o C₂-C₁₀-
alquino, 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;

y

R³, R⁴ están elegidos independientemente entre sí del grupo
que comprende

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alqueno o C₂-C₁₀-alquino,
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;

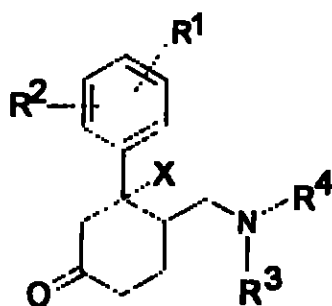
o

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}

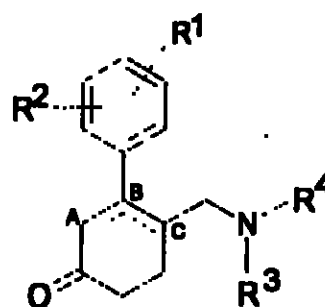
H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, o sustituido o mono o polisustituido,

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



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

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;

318
327

arilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

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 , $S(O)R^7$ o $S(O_2)R^7$, comprendiendo R^7

H, C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido: C_3-C_7 -cicloalquilo, saturado o 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^8 , siendo R^8

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;

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

NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ o $S(O_2)NR^9R^{10}$, estando elegidos R^9 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

319
3

sustituídos o mono o polisustituídos, C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituídos, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR¹¹, siendo R¹¹

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

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

o

R⁹ y R¹⁰ en conjunto representan 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 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

370
22
3

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;

y

R³, R⁴ están elegidos independientemente entre sí del grupo
que comprende

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

321
326

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

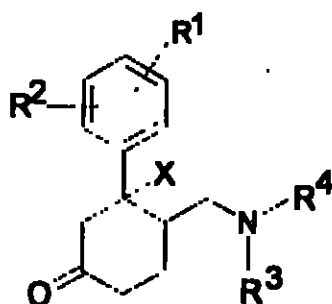
R^3 y R^4 conjuntamente forman C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en que un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o NR^{14} , siendo R^{14}

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,

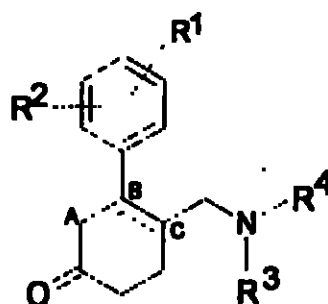
en forma de sus diastereómeros o enantiómeros o su base libre o una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades psíquicas y/o epilepsia, así como 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, CHF_2 , 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; arilo sustituido o no sustituido; 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 $\text{S(O}_2\text{)NR}^9\text{R}^{10}$, 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, R, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CHF_2 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , C(O)OCH_3 , $\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$ o fenilo,

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 R¹ y R² tienen distinto significado, o R¹ y R² en conjunto forman el radical -CH=CH-CH=CH-, y el sistema naftílico resultante puede estar mono o polisustituido, preferiblemente con halógeno, OC₁₋₃-alquilo o C₁₋₃-alquilo, no sustituido o mono o polisustituido, particularmente con OCH₃,

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,

y/o R³ y R⁴ están elegidos independientemente entre sí entre

324 90

C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o 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.

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
 - clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohex-2-enona

- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-fenil-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-metoxi-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-naftalen-2-il-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-naftalen-2-il-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-trans*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona
- clorhidrato de *rac-cis*-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohexanona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de *rac-cis*-3-bifenil-4-il-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona

326 27

- clorhidrato de 3-(3-difluorometil-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(3-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,4-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-fluorofenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 4-dimetilaminometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-dicloro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-ciclohex-2-enona
- rac-cis-3-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-ciclohexanona

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