



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

03-45681

54. **TÍTULO**

"USO del 6-Dimetilaminometil-1-Fenil
Ciclohexano sustituido en la terapia
de la incontinencia urinaria"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K 31/135

71. **SOLICITANTE**

Gronental GmbH

DOMICILIO

Aachen, Alemania

74. **APODERADO**

Humberto R. Camacho

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

Mayo, 29, 2003



PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: GRÜNENTHAL GmbH
Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17'192.062 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) (72)
Nombre: Thomas CHRISTOPH,
Elmar FRIDERICH
Dirección: ALEMANIA
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **WO 02/43712 A2** Fecha **06 DE JUNIO DE 2.002**
Publicación Internacional No. Fecha

**TÍTULO (54) USO DEL 6-DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-CICLOHEXANO
SUSTITUIDO EN LA TERAPIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA**

Clasificación Internacional (51) **A61K31/135**

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐
PCT **28 NOVIEMBRE DE 2.001** **PCT/EP01/13909**
ALEMANIA **30 DE NOVIEMBRE DE 2.000** **DE 100 59 411.5**

Comprobante de pago No. **31,347** Fecha: **07 DE MAYO DE 2.003**
31,357 **07 DE MAYO DE 2.003**
37,406 **28 DE MAYO DE 2.003**

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
 DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GmbH

(30) PRIORIDAD:

ALEMANA

(72) INVENTORES: Thomas CHRISTOPH
Elmar FRIDERICHs

(31) No. DE SOLICITUD: DE 100 59 411.5
PCT/EP01/13909

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

30 DE NOVIEMBRE DE 2.000
28 DE NOVIEMBRE DE 2.001

(33) PAÍS:

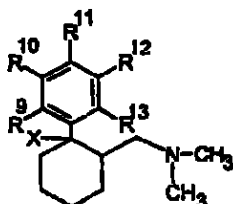
ALEMANIA

(74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

(54) TITULO: "USO DEL 6-DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-CICLOHEXANO
SUSTITUIDO EN LA TERAPIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA"

RESUMEN:

Empleo de un compuesto del 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano sustituido de acuerdo con la fórmula general I



, en donde X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R', estando R' seleccionado entre alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, R⁹ a R¹⁰ son independientes cada uno de los demás y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₃F, CHF₃, CF₃, OH, SH, OR¹¹, OCF₃, SR¹¹, NR¹¹R¹², SOCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹¹, NO₂, CONR¹¹R¹²; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces; con R¹¹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₆), CO(O-alquilo C₁₋₆), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₆), CO(alquilo C₁₋₆), CO-CHR¹³-NHR¹⁴, CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹³ orto-OCO-alquilo C₁₋₆ o meta o para CH₂N(R¹⁶), siendo R¹⁶ alquilo C₁₋₆ o 4-morfolino, donde en los grupos R¹¹, R¹² y R¹³ los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces; con R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, o bien R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² forman juntos un anillo de OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (C₆H₄)- o OCH=CHO, con la condición que cuando R⁹, R¹¹ y R¹² representan H y uno de R¹⁰ o R¹³ representa H y el otro representa OCH₃, X no debe representar OH, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles para preparar un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la Incontinencia urinaria.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
☒ Poderes, si fuere el caso. **Reposa en el Expediente No. 02-094.199**
☐ Copia de la solicitud PCT
☒ Publicación de la solicitud ante OMPI
☒ Copia del reporte de la búsqueda internacional
☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☒ Descripción de la invención.
☒ Una o más reivindicaciones.
☐ Dibujos y/o planos necesarios.
☐ Texto completo al castellano, con las reivindicaciones modificadas
☐ Texto al castellano de la solicitud PCT, tal y como fue presentada
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser del caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐ Arte final 12 x 12

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCL
HUMBERTO RUBIO,

4
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00000001 00000000
Fecha emitida : 2003-05-29 16:34:45
Folio: 124
Trámite : 011 INI-PRIMI 1/3 FASE 001 011 INI-PRIMI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS LEYES

REGISTRO
PATENTE: "USO DEL 6-
DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-
CICLOHEXANO SUSTITUIDO EN LA
TERAPIA DE LA INCONTINENCIA
URINARIA"

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 31,347
FECHA : MAYO 7 DE 2003

CONSIGNACION

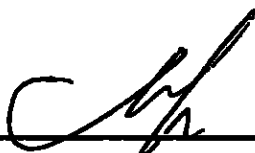
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	10674179	07/05/2003	3,120,000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**REGISTRO
PATENTE: "USO DEL 6-
DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-
CICLOHEXANO SUSTITUIDO EN LA
TERAPIA DE LA INCONTINENCIA
URINARIA"**

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 37,406
FECHA : MAYO 28 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-09110-6	3121591	28/03/2003	112,000.00

***** C O N C E P T D *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
		TOTAL :	\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

D E S
D

del Expediente No

Auto No 257

A D O
A

03/45581

Fecha 27/feb/54

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Matrícula: 44415461 00000000

Folios: 124

Fecha envío: 2003-05-29 16:34:43

Remite: 011 PLI-PHENTI 3/9 FIRST INDI ALL PRESENTIN
Dependencia: CECO DIVISION DE MEDICINA UROLOGICA

REGISTRO
PATENTE: "USO DEL 8-
DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-
CICLOHEXANO SUSTITUIDO EN LA
TERAPIA DE LA INCONTINENCIA
URINARIA"

NIT: 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA: 03 - 31,357
FECHA: MAYO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10674179	07/05/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL 1	112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DECLARACION
del Exponente No. 08/45681
Auto No. 207
Fe. 27 feb/54

USO DEL 6-DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-CICLOHEXANO SUSTITUIDO EN LA TERAPIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Esta invención se refiere al uso de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano
5 sustituido como bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente admisibles
para preparar un medicamento para el tratamiento de impulso aumentado de
orinar, es decir, incontinencia urinaria, así como los medicamentos respectivos y
procedimientos para el manejo del impulso aumentado de orinar o incontinencia
urinaria.

10

La incontinencia urinaria es la salida involuntaria de la orina. Se vuelve
incontrolada cuando la presión dentro de la vejiga urinaria rebasa a la presión
necesaria para cerrar el conducto urinario. Las causas varían desde una presión
interna aumentada de la vejiga (por ejemplo, debida a inestabilidad detrusora)
15 cuya consecuencia es la incontinencia por apremio, hasta otras de una menor
presión del esfínter (por ejemplo, después del parto o de intervenciones
quirúrgicas), cuya consecuencia es la incontinencia por la tensión. El detrusor es
la gran musculatura concentrada, en varias capas, de la pared de la vejiga, cuya
contracción causa el vaciamiento de la vejiga, y el esfínter es el músculo que
20 cierra la uretra. Se presentan formas mezcladas de estas formas de incontinencia,
al igual que la llamada incontinencia por sobrante, (por ejemplo, en la hiperplasia
prostática benigna) o la incontinencia refleja, (por ejemplo, por daños en la médula
espinal). Descripciones detalladas se encuentran en Chutka, D. S. y Takahashi, P.
Y., 1998, Drugs 587-595.

25

El impulso de orinar es la condición, que tiene por objeto vaciar la orina (micción),
de mayor tensión muscular de la vejiga al acercarse a su capacidad (o al
rebasarla). Entonces se manifiesta esa tensión como estímulo de micción. Por
impulso aumentado de orinar se entiende especialmente la presentación de
30 deseos de orinar antes de tiempo o con mayor frecuencia, a veces con dolor,

hasta la llamada violencia urinaria. Tiene como consecuencia una micción con una frecuencia definida mayor. Las causas pueden ser, entre otras, inflamación de la vejiga y perturbaciones neurogénicas de la vejiga, así como también tuberculosis de la vejiga. Todavía no se aclaran todas las causas.

5

El mayor impulso de orinar, y también la incontinencia urinaria, se sienten en forma extremadamente inconveniente y se tiene una clara necesidad de alcanzar, en las personas que presentan esos síntomas, una mejora todo lo más duradera posible.

10

Por lo general, se trata con medicamentos el mayor impulso de orinar, y en especial la incontinencia urinaria, con sustancias que se distribuyen en los reflejos del tracto urinario inferior (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43-47). Son principalmente los medicamentos que tienen una influencia supresora del músculo detrusor, responsable de la presión interna de la vejiga. Esos medicamentos son, por ejemplo, parasimpatolíticos como la oxibutinina, propiverina o tolterodina, antidepresivos tricíclicos como la imipramina o relajantes musculares como el flavoxato. Otros medicamentos, que aumentan en especial la resistencia del ureter o del cuello de la vejiga, tienen afinidad hacia los K-adrenoreceptores como la efedrina, hacia los 2-adrenoreceptores como el clenbutarol o son hormonas como el estradiol. También ciertos opioides, diarilmetilpiperazina y diarilmetilpiperidina, se recomiendan para esta indicación en la WO 93/15062. Se estableció un efecto positivo en la función de la vejiga en un modelo de contracciones rítmicas de la vejiga en ratones (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

25

Es de hacer notar aquí, en las indicaciones dudosas, que se trata en general de usos medicamentosos muy a largo plazo, y se juzga la situación confusa, contraria a muchos casos en los que se agregan analgésicos, y muy inconveniente pero no inaguantable. A este respecto se debe tener en cuenta aquí, más que en los analgésicos, que se mitiguen los efectos secundarios, para no confundir un mal

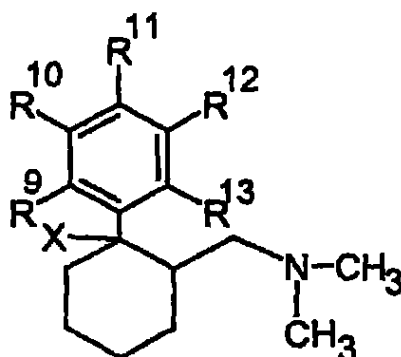
30

con otro. También, en el tratamiento de la incontinencia urinaria duradera, la influencia de los analgésicos es muy indeseable.

En consecuencia, la tarea de la presente invención es encontrar sustancias que sean muy útiles en el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, y que en sus dosis efectivas de preferencia, al mismo tiempo tengan menores efectos secundarios y/o efectos analgésicos que los conocidos en el desarrollo actual de la técnica.

En forma sorprendente se encontró que los compuestos de acuerdo con la fórmula general I poseen un efecto notable sobre la función de la vejiga y en consecuencia son muy adecuados para el tratamiento de las enfermedades respectivas.

En consecuencia, es objeto de la invención el empleo de un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la fórmula general I



I

, en donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no

sustituido o sustituido una o más veces,

R^9 a R^{13} son independientes cada uno de los demás y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$,
 5 $SOCH_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} ,
 ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o
 sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más
 veces;

10 con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-6} , piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo,
 bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más
 veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-(alquilo } C_{1-3})$,
 $CO\text{-(alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, siendo R^{15}
 orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta o para $CH_2N(R^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo
 15 C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos
 alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no
 saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

20 con R^{17} y R^{18} independientes entre sí y se seleccionan entre H;
 alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no
 sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo,
 cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

25 R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O- , OCH_2CH_2O- ,
 $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$, $OC(CH_3)=CH-$, $(C_2H_4)-$ o $OCH=CHO-$,

30 en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial
 mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o

diastereómeros; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles

5 para preparar un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

10 En forma sorprendente se ha establecido que las sustancias mencionadas influyen en forma claramente positiva sobre ciertos parámetros fisiológicos que tienen importancia en el impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, que son el intervalo entre contracciones o la disminución de las contracciones rítmicas de la vejiga. Estos cambios puede representar un definido alivio del cuadro sintomático del paciente confundido. En la DE 195 25 137 A1 se mencionan compuestos correspondientes y su preparación.

15 En su efecto para esa indicación son definitivamente mejores que el conocido Tramadol, que no pertenece a esta invención, por lo que aquí se excluye en especial el empleo de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en e que X representa OH cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, y uno de R^{10} o R^{12} representa H y el otro representa OCH_3 .

20

En el sentido de esta invención se entiende como grupos alquilo saturados y no saturados, ramificados y no ramificados, los hidrocarburos que al menos pueden estar sustituidos una vez. Los grupos alquilos preferidos son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, n-butilo, sec-butilo, ter-
25 butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilfenilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, CHF_2 , CF_3 o CH_2OH .

Además, se entiende como grupos cicloalquilo, en el sentido de esta invención, hidrocarburos cíclico saturados que también al menos pueden estar sustituidos
30 una vez. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, cicloubutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En relación con alquilo y cicloalquilo se entiende, bajo el término sustituido, en el sentido de esta invención, la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, donde como "sustituido varias veces" se debe entender que la sustitución puede ser en varios átomos y también en los mismos, varias veces con sustituyentes iguales o distintos, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en distintos lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

En relación con fenilo, bencilo o fenetilo se entiende, como sustituido, de preferencia la sustitución con H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo no sustituido;

con R¹⁹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, o cicloalquilo C₃.

7.

Las sales adecuadas, en el sentido de esta invención y en cada una de las aplicaciones descritas, son sales de cada sustancia activa, con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o un material sustituto del azúcar como sacarina, ciclamato o acesulfam. Se prefiere especialmente el clorhidrato.

Se prefiere a este respecto el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

Además se prefiere el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R^9 a R^{13} , en donde 3 o 4 de los grupos R^9 a R^{13} deben ser H, y seleccionados independientemente entre

5 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} , saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-3} saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3 ,

10

o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4- $OCH=CH$,

en especial aquellos en donde

15

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 ,

20

o bien

cuando R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

25

o bien

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre

30

CF₃, CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

o bien

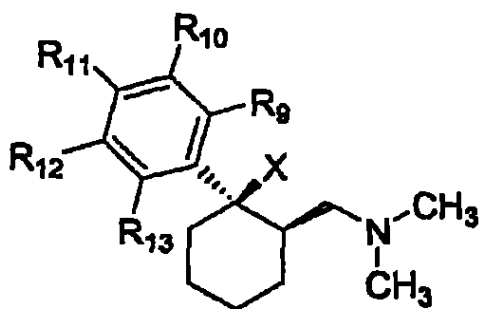
5 cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan H, uno de R⁹ o R¹³ representa también H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ o OC₃H₇.

10 Asimismo se prefiere el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde

R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

15 Cl, F, OH, SH, CF₂H, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH u OR¹⁴, en especial OH u O-alquilo C₁₋₃, de preferencia OH u OCH₃.

También se prefiere, cuando los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

en especial usarlo en mezclas con la mayor parte de este diastereómero en comparación de otros diastereómeros, o en forma del diastereómero puro.

Además se prefiere que, cuando los compuestos de acuerdo con la fórmula I estén en forma de los enantiómeros (+), usarlo en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.

En general, también en el empleo preferido del enantiómero (+) se acepta una parte menor del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+), y puede, pero no debe, estar contenido en el empleo de acuerdo con esta invención.

Se prefiere en especial el empleo de un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

15

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - (+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - (-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- de preferencia como clorhidratos.

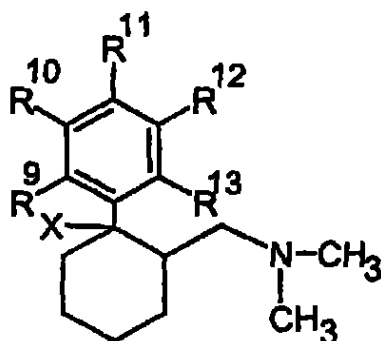
20

También, cuando los empleos de acuerdo con esta invención muestran únicamente muy pocos efectos secundarios, junto con los compuestos con la fórmula general I se pueden usar con provecho también para aminorar formas determinadas de la dependencia, antagonistas de la morfina, en especial Naloxon, Naltrexon y/o Levallorphan.

25

La invención abarca también medicamentos que como sustancia activa contenga al menos un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la fórmula general I para el tratamiento del impulso acentuado de orinar o incontinencia urinaria,

30



I

, donde

5

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, donde R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₃ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, y

10

R⁹ a R¹³, cada uno independiente de los demás, se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂C₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

15

con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta o para-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo C₁₋₄ o 4-morfolino, donde en los grupos R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no

20

saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

con R^{17} y R^{18} independientes entre sí, y seleccionados entre H; alquilo C_{1-8} ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O- , OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$, $OC(CH_3)=CH-$, $(C_2H_4)-$ o $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables.

así como, dado el caso, materiales aditivos y/o coadyuvantes.

Según los datos experimentales anteriores, estos medicamentos superan en su efectividad para esta indicación, en forma definida, al conocido Tramadol, que no se incluye en esta invención, por lo que aquí se excluyen en especial los medicamentos que contengan un compuesto de acuerdo con la fórmula I en los que X represente OH cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, y uno de R^{10} o R^{12} representen H, y el otro represente OCH_3 .

Las sales adecuadas, en el sentido de esta invención y en cada uno de los empleos reivindicados son sales de las presentes sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o una materia sucedánea de azúcar, como sacarina, ciclamato o acesulfam. Se prefiere en especial, sin embargo, el clorhidrato.

Las sustancias adecuadas de aditivos y/o coadyuvantes, en el sentido de esta invención son todas las materias conocidas por los especialistas de acuerdo con el

estado de la técnica, para obtener formulaciones galénicas. La elección de estos aditivos así como las cantidades de los mismos por agregar dependen de si el medicamento se debe aplicar por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas de mascar, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes; para la administración parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como nebulizaciones. Una posibilidad más son los supositorios para administrar por el recto. El empleo en un depósito en forma soluble, un vehículo o un emplasto, según el caso agregando materiales activadores de la penetración cutánea es adecuado, por ejemplo, como forma de aplicación percutánea. Como ejemplo de los aditivos y coadyuvantes para las formas de aplicación oral están los activadores, lubricantes, aglomerantes, cargas, desmoldeadores, solventes de acuerdo con el caso, saborizantes, azúcar, vehículos especiales, adelgazantes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden usar, entre otros, cera o éster de ácido graso, y para la aplicación parenteral vehículos, conservadores, emulsificantes, etc. Las cantidades por administrar a los pacientes varían de acuerdo con el peso del paciente, de la forma de aplicación y de la gravedad de la enfermedad. Para las formas de preparación oral, rectal o percutánea pueden liberarse los compuestos de acuerdo con esta invención en forma retardada. En la indicación de acuerdo con esta invención se prefieren en especial las formulaciones correspondientes de acción retardada, en especial en la forma de un preparado de "una vez por día, que se deban tomar sólo una vez en un día.

25

Además se prefieren los medicamentos que al menos contengan desde 0.05 hasta 90.0% de las sustancias activas, en especial dosis bajas efectivas, para aminorar los efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se deben aplicar de 0.1 hasta 5,000 mg/kg, en especial de 1 hasta 500 kg/kg, y de preferencia de 2 hasta 250 mg/kg de peso corporal, con al menos uno de los compuestos con la fórmula 1.

30

Pero también se prefiere y se acostumbra la aplicación de 0.01 hasta 5 mg/kg, de preferencia de 0.03 hasta 2 mg/kg, y en especial de 0.05 hasta 1 mg/kg de peso corporal.

- 5 Las materias coadyuvantes pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, mannitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinil-
10 pirrolidona, parafina, cera, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginato, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, sulfato de sodio y laurilo, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soya, lecitina, lactato de sodio, éster de ácidos grasos con
15 polioxietileno y polioxipropileno, éster de ácido sórbico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidón, agar y bentonita.
20

La preparación de los medicamentos y formulaciones de acuerdo con esta invención se hace con ayuda de los medios, aparatos, métodos y procedimientos
25 bien conocidos en el desarrollo de la técnica, como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, Ed.; 17ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en especial en la parte 8, capítulos 76 a 93.

30 De este modo se puede preparar, por ejemplo, una formulación sólida como una

tableta, con la sustancia activa del medicamento, es decir, con un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, granulándola con un vehículo farmacéutico, por ejemplo materiales para tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables y con solventes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para obtener una mezcla sólida que contenga un compuesto de acuerdo con esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dispersión homogénea. Por dispersión homogénea se entiende que la sustancia activa está distribuida por igual en toda la preparación, de modo que se pueda dividir en forma directa en dosis unitarias iguales con la misma actividad, como por ejemplo tabletas, píldoras o cápsulas. La preparación sólida se dividirá finalmente en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con esta invención o de las preparaciones de acuerdo con esta invención también se pueden guarnecer o componer de cualquier manera tal que se obtenga una dosis con liberación retardada. Los medios cubrientes adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 También cuando los medicamentos de acuerdo con esta invención muestren únicamente pocos efectos secundarios, se pueden administrar por ejemplo para aliviar ciertas formas de dependencia, junto con los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, y también antagonistas de morfina, en especial Naloxon, Naltrexon y/o Levallorphan.

25

Se prefieren los medicamentos en los que se usen los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en los que X se seleccione entre

30

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

Además se prefiere, cuando se usen los compuestos de acuerdo con la fórmula I en medicamentos de acuerdo con esta invención, que R^9 a R^{13} , donde 3 o 4 de los grupos R^9 a R^{13} deben representar H, que sean independientes entre sí y se seleccionen entre

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} , saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-3} saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

10

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien R^{12} y R^{14} formen un anillo 3,4- $OCH=CH$

15 en especial los compuestos en los que

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OR^{14} o SCH_3 , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 ,

o bien,

25

cuando R^9 y R^{13} representan H, y R^{11} representa OH, OCH_3 o F, de preferencia Cl, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

30 o bien

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

5 o bien

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_1H_5 u OC_3H_7 .

10

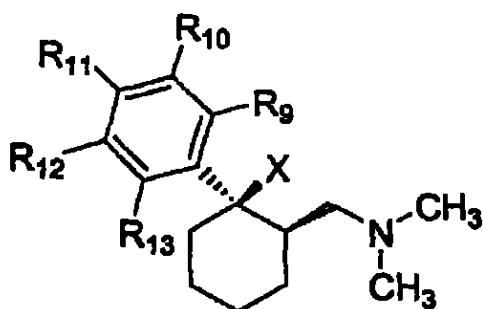
También se prefieren medicamentos en los cuales se empleen compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en la que R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, uno de R^{10} o R^{12} también represente H, mientras que el otro se seleccione entre:

15

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

Además se prefiere que cuando los medicamentos contengan los compuestos de acuerdo con esta invención de acuerdo con la fórmula general I, que estén en forma de los diastereómeros con la configuración relativa la

20



Ia

en especial en mezclas con la mayor parte de esos diastereómeros en

comparación con otros diastereómeros, o como diastereómeros puros.

Además se prefiere que cuando los medicamentos de acuerdo con esta invención contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general I, que estén en forma del enantiómero (+), en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con enantiómeros (-) en una mezcla racémica, o como enantiómero (+) puro.

En general, también en el empleo preferido del enantiómero (+) es aceptable una parte menor del enantiómero (-) en comparación del enantiómero (+) y puede, pero no debe, estar contenido en los medicamentos de acuerdo con la invención.

Se prefieren en especial los medicamentos de acuerdo con esta invención que al menos contengan un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - ((-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- de preferencia como clorhidratos.

Además la invención también se relaciona con un procedimiento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, en el que se usen los compuestos del 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la fórmula general I, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o diastereómero, en forma de base libre y/o en forma de sales fisiológicamente admisibles.

Los siguientes ejemplos son para aclarar la invención, sin limitar los objetivos de la misma.

-

Ejemplos

Ejemplo 1: Lista de las sustancias ensayadas:

5

A continuación se presenta la lista de los compuestos ensayados respecto a sus efectos:

N mbre	Compuesto #
(+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	19
(()-(1R,2r)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	20
rac-Tramadol	23

10 Ejemplo 3: Sistema de prueba de cistometría en ratas jóvenes narcotizadas

La investigación cistométrica en ratas hembras jóvenes se efectuó de acuerdo con el método de Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227). En ratas narcotizadas y ventiladas se abrió el abdomen y se ligaron los uréteres. La orina se sacó de los riñones. Se introdujo un catéter en la vejiga y se fijó. Con él se infundió en la vejiga solución salina mediante una bomba de infusión, hasta que se desarrolló actividad espontánea rítmica en forma de contracciones, que se pueden tomar con un manómetro cerrado. La sustancia de prueba se administró intravenosa, después de alcanzar un valor estable inicial, en forma acumulativa. Se excluye una influencia de la función de la vejiga sobre la supresión de las contracciones espontáneas. Como parámetro para la supresión se toma la tardanza de las contracciones dentro de un intervalo de 10 min.

En todas las sustancias administradas se pudo medir una supresión de las contracciones espontáneas en las ratas, que se muestra en la tabla 1 como promedio de la dosis mínima de cuando menos 2 experimentos en los que las primeras contracciones duran 10 minutos.

5

Compuesto #	Dosis mínima (mg/kg)
18	0.2 (n = 3)
19	0.1 (n = 3)
20	0.5 (n = 3)
23 (Tramadol)	5.3 (n = 3)

Tabla 2: (n representa la cantidad de experimentos que intervinieron en el valor)

Las sustancias investigadas muestran una influencia positiva sobre la regulación de la vejiga, por lo que son adecuadas para el tratamiento de la incontinencia urinaria, y además son superiores frente al Tramadol.

10

Ejemplo 3: Forma de aplicación parenteral

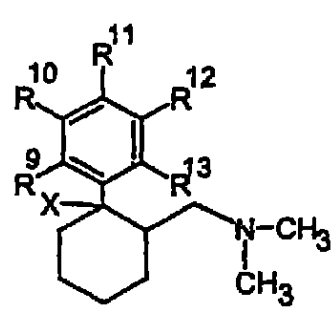
1 g del compuesto 26 se diluyó en 1 l de agua inyectable a la temperatura ambiente, y finalmente se ajustó a condiciones isotónicas por adición de NaCl.

15

REIVINDICACIONES DE LA PATENTE

1. Empleo de un compuesto del 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano sustituido de acuerdo con la fórmula general I

5



I

, en donde

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R⁹ a R¹³ son independientes cada uno de los demás y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

20

con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸,

CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta o para CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo C₁₋₄ o 4-morfolino, donde en los grupos R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

con R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un anillo de OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (C₂H₄)- o OCH=CHO,

con la condición que cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H y uno de R¹⁰ o R¹² representa H y el otro representa OCH₃, X no debe representar OH,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles

para preparar un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

2. Empleo, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

5

3. Empleo, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R⁹ a R¹³, en donde 3 o 4 de los grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan independientemente entre

10

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₃ saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,

15

o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en especial aquellos caracterizados porque

20

cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

25

o bien

cuando R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

30

o bien

5

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

o bien

10

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} representa también H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

4. Empleo, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

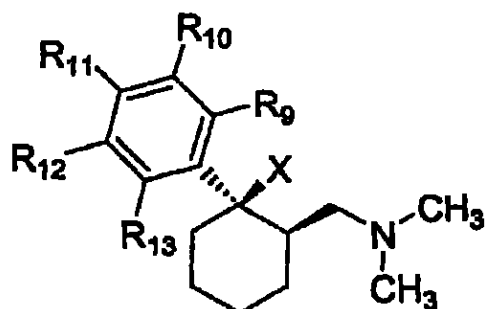
15

R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20

Cl, F, OH, SH, CF_2H , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

5. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los compuestos con la fórmula I están en forma de diastereómeros con la configuración relativa la

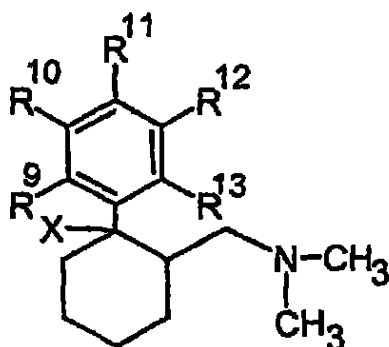


Ia

en especial usarlo en mezclas con la mayor parte de este diastereómero en comparación de otros diastereómeros, o en forma del diastereómero puro.

- 5 6. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de los enantiómeros (+), se usan en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.
- 10 7. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se selecciona un compuesto entre el siguiente grupo:
 - (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - 15 • (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
 de preferencia como clorhidrato.
- 20 8. Medicamento para el tratamiento de impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria, que contenga como sustancia activa al menos un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la

fórmula general I



I

, en donde

5

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

10

R⁹ a R¹³ son independientes cada uno entre sí y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

15

con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta o para

20

$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

5

con R^{17} y R^{18} independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o

10

más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O -, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, $\text{OCH}=\text{CH}$ -, $\text{CH}=\text{CHO}$ -, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ -, $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -, (C_2H_4) - u $\text{OCH}=\text{CHO}$,

15

con la condición que cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, y uno de R^{10} o R^{12} represente H y el otro represente OCH_3 , X no debe ser OH,

20

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles

25

así como, de acuerdo con el caso, materiales aditivos y/o coadyuvantes.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque X se selecciona entre

30

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial F o H.

10. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 o 9,
5 caracterizado porque R⁹ a R¹³, donde al menos 3 o 4 de los grupos R⁹ a R¹³ deben representar H, son independientes entre sí y se seleccionan entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ saturado y no sustituido,
ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ se selecciona
10 entre alquilo C₁₋₃ saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia es H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,

o bien R¹² y R¹³ forman un anillo 3,4-OCH=CH,

15 en especial caracterizado porque

cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, uno de R¹⁰ o R¹² también
representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H,
OCH₃ o SCH₃, en especial OH u O-alquilo C₁₋₃, de preferencia
OH u OCH₃,

o bien

cuando R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

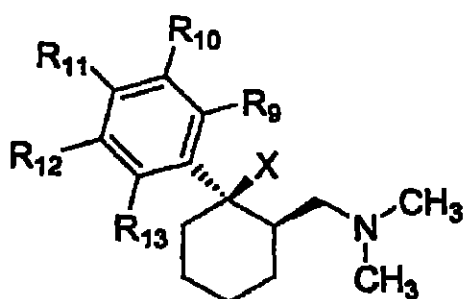
o bien

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} representa también H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

11 Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

12. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque contiene compuestos con la fórmula I, en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

5

en especial en mezclas con la mayor parte de esos diastereómeros en comparación de otros diastereómeros, o bien como diastereómero puro.

- 10 13. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de los enantiómeros (+), se usan en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.

15

14. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 13,

caracterizado porque contiene un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
- 5 • (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
- (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,

de preferencia como clorhidrato.

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 3046)**

**Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
5 cyclohexanverbindungen zur Therapie der Harninkontinenz**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur
10 Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz.

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert
15 auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der
20 Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz
25 (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutkan, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

Hamdrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität
30 (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Hamdrang versteht man dabei insbesondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar

schmerzhaften Hamdrangs bis hin zum sog. Hamzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Hamblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

5

Vermehrter Hamdrang wie auch Haminkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

10

Üblicherweise werden vermehrter Hamdrang und insbesondere Haminkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Hamtraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Hamröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Opiode, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Für Tramadol wurde ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

15

20

25

30

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der

Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

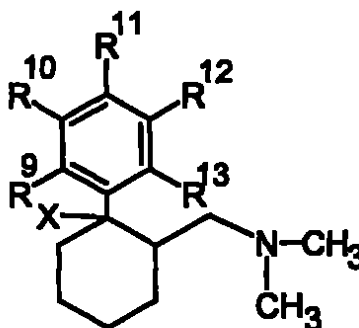
5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

15

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



20

I

, worin

25

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7

ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt

oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind
aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃,
SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN,
COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder
unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein-
oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert;

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-,
OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
5 OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen Ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; Ihrer Basen und/oder
10 Salze physiologisch verträglicher Säuren

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Hamdrang bzw. Haminkontinenz.

15 Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten
Substanzen einen physiologische Parameter, der bei vermehrtem
Hamdrang bzw. Haminkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv
beeinflussen, nämlich das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung
der rhythmischen Blasenkontraktionen. Diese Veränderung kann eine
20 deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten
bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus
der DE 195 25 137 A1 bekannt.

Sie übertreffen in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das
25 bekannte Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier
insbesondere die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I
ausgenommen ist, bei der X OH entspricht, wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H
entsprechen und einer von R¹⁰ oder R¹² H und der andere OCH₃ entspricht.

30 Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und
ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch
mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind

Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

5

Weiter versteht man unter Cykloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Cykloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl

10

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

15

20

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{19} , OCF_3 , SR^{19} , NH_2 , CONH_2 , SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{19} , NO_2 ; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

25

mit R^{19} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C_{3-7} -Cycloalkyl.

30

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere worin,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃; insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

5 oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin

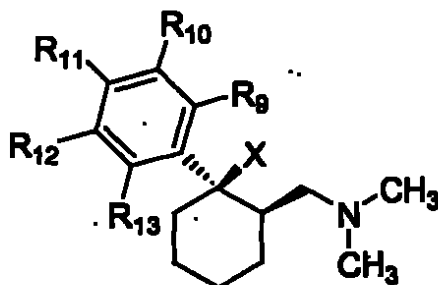
25

R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (-)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

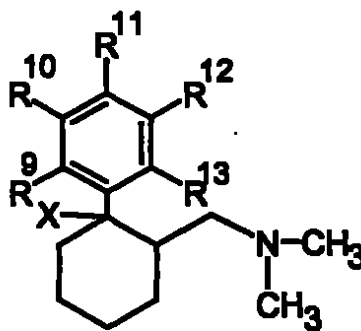
Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
oder
- (-)-(1R,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

15

, worin

20

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃,

SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN,
 COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder
 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert;

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
 Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
 PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
 CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
 NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
 meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-
 , OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
 OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder

5 Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Nach den vorliegenden Untersuchungsdaten übertreffen diese Arzneimittel

10 in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das bekannte Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier insbesondere Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Formel I ausgenommen sind, bei denen X OH entspricht, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3

15 entspricht.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in den beanspruchten Arzneimitteln sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin,

20 Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Er-

25 reichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees,

30 Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere

- Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.
- Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert.
- Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.
- Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol,

mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure,
5 Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
10 Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's
20 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

25

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um
30 eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in

homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit

R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3 ,

5

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

Insbesondere Verbindungen, worin,

10

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -

15

Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

20

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

25

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

30

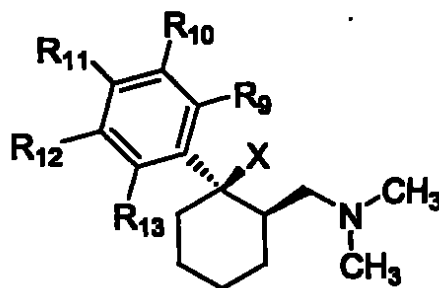
wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

5 Ebenfalls bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10 Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln
15 Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

20



Ia

25 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form des (+)-Enantiomeren vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (-)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln enthalten sein.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz, bei dem die 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel I in Form ihrer Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiele**Beispiel 1: Liste der getesteten Substanzen:**

5

Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

Name	Verbdg Nr.
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	19
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	20
rac-Tramadol	23

10 Beispiel 2. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1998, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen

15 eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können.

20 Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

25

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 1 den

Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
18	0,2 (n=3)
19	0,1 (n=3)
20	0,5 (n=3)
23 (Tramadol)	5,3 (n=3)

Tabelle 1:(n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

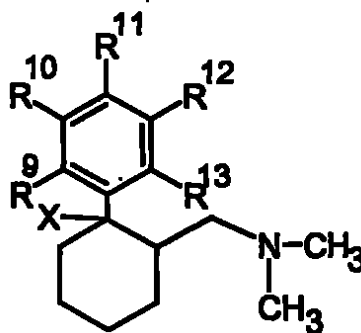
Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz und erscheinen darin auch gegenüber Tramadol überlegen.

Beispiel 3: Parenterale Applikationsform

1 g der Verbindung 19 wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$,
5 $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$; $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}$ -
 NHR^{18} , $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
10 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
15 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder
20

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -,
 OCH_2CH_2O -, $OCH=CH$ -, $CH=CHO$ -, $CH=C(CH_3)O$ -,
 $OC(CH_3)=CH$ -, $(CH_2)_4$ - oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

25 mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
30 Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines

48
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz.

- 5
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

10 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- 15

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

20

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

25 oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

5 oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

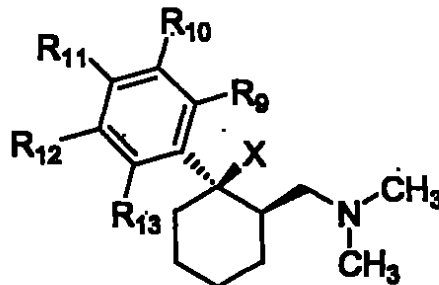
25

R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30 Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

5



Ia

- 10 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

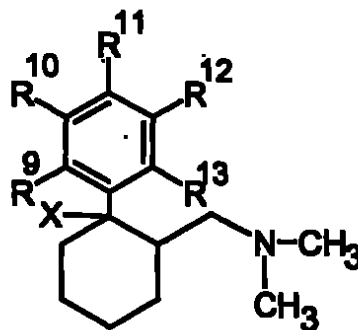
- 15 6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

- 20 7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

8. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



10 , worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
5 CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl); CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
10 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
15 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

20 R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-
, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

25 mit der Maßgabe, daß, wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen,
und einer von R¹⁰ oder R¹² H und der andere OCH₃ entspricht, X
nicht OH sein darf,

30 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines

einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

5

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

10

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

15

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃ oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

30

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

5 oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

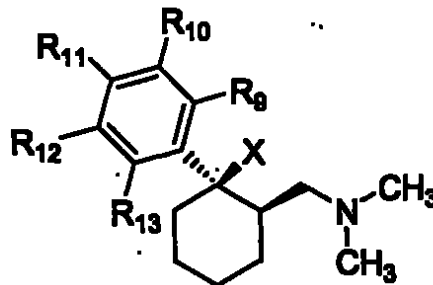
11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

25

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

30

12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten ist:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
- oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweis als Hydrochlorid.

52

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA-3046-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 13909	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/11/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/13		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

1.	Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2.	Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT) Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.
3.	Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Berichts II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26/06/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06/08/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Deutschland Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	Bevollmächtigter Bediensteter DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu, als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und als gewerblich anwendbar anzusehen ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3046-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/13909	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/11/2001.	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/2000
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 39.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/13 C07C209/00 A61P13/10

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwandte Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	US 5 733 936 A (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 31. März 1998 (1998-03-31) Ansprüche	1-14
A	EP 1 005 861 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 7. Juni 2000 (2000-06-07) Ansprüche	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Mai 2002

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

24/05/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Beyss, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 01/13909

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5733936	A	31-03-1998	DE 19525137 A1 16-01-1997
			AT 183495 T 15-09-1999
			AU 703890 B2 01-04-1999
			AU 5945396 A 23-01-1997
			CA 2180816 A1 12-01-1997
			CN 1146987 A 09-04-1997
			DE 59602775 D1 23-09-1999
			DK 753506 T3 20-03-2000
			EP 0753506 A1 15-01-1997
			ES 2138271 T3 01-01-2000
			GR 3031304 T3 31-12-1999
			HK 1010364 A1 14-04-2000
			HU 9601884 A2 29-12-1997
			IL 118825 A 16-07-2000
			JP 9031033 A 04-02-1997
			PL 315192 A1 20-01-1997
			SI 753506 T1 31-10-1999
			US RE37355 E1 04-09-2001
			ZA 9605866 A 29-01-1997
EP 1005861	A	07-06-2000	AU 6747698 A 11-11-1998
			EP 1005861 A1 07-06-2000
			US 6090856 A 18-07-2000
			WO 9846216 A1 22-10-1998

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/43712 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13909

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2001 (28.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 59 411.5 30. November 2000 (30.11.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHRISTOPH,
Thomas [DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen
(DE). FRIDERICH, Elmar [DE/DE]; Zehnweg 24,
52223 Stolberg (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: USE OF 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-CYCLOHEXANE COMPOUNDS FOR TREATING
URINARY INCONTINENCE(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-CYCLOHEXANVERBINDUNGEN
ZUR THERAPIE DER HARNINKONTINENZ(57) Abstract: The invention relates to the use of 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds for producing a
medicament for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence. The invention also relates to corresponding
medicaments and methods for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arz-
neimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

WO 02/43712 A2

Se return folio
58 y 59 forjetu
202047

58.

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN, HOY 28 DE MAYO DE 2.003, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTA DEL TRADUCTOR: DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A CONTINUACIÓN FORMAN PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ALEMANIA, TODOS LOS CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO SON CINTA.

REPUBLICA ALEMANA

Prioridad de un documento relacionado con una solicitud de registro de una patente

Numero de archivo : 100 59 411.5
Fecha presentación : 30 DE NOVIEMBRE DE 2.000
Solicitante / Domicilio : GRÜNENTHAL GmbH, Aachen/DE
Título : USO DEL 6-DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-CILCOHEXANO SUSTITUIDO EN LA TERAPIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA
IPC : A 61 K 31/135

Lo anteriormente mencionado certifica que lo anexo aquí es una copia verdadera de los archivos de esta oficina de patentes.

Munich, el 29 de abril de 2.003
Oficina de Patentes y Marcas de Alemania
Del Presidente
(Firmado)

st
59



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 59 411.5

Anmeldetag: 30. November 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen zur Therapie der Harninkontinenz

IPC: A 61 K 31/135

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

München, den 29. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
cyclohexanverbindungen zur Therapie der Harninkontinenz

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz.

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Hamblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Hamleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutkan, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

Hamdrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Hamdrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar
schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der
Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Ham-
blasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch
5 Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

10 Vermehrter Hamdrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem un-
angenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen
Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbes-
serung zu erreichen.

15 Üblicherweise werden vermehrter Hamdrang und insbesondere Harnin-
kontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen
des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51
(Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hem-
mende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck
verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholy-
tika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva
wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente,
20 die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses
erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -
Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch
bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese
Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Für Tramadol wurde ein
25 positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell rhythmischer
Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

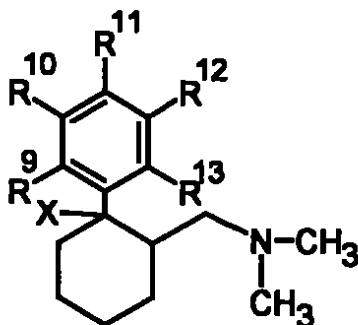
30 Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es
sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen
handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in
denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht

unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harnrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

5

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

10

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁸ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

15

20

25

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

10

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
Salze physiologisch verträglicher Säuren

15

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Hamdrang bzw. Haminkontinenz.

20

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten
Substanzen einen physiologische Parameter, der bei vermehrtem
Hamdrang bzw. Haminkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv
beeinflussen, nämlich das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung
der rhythmischen Blasenkontraktionen. Diese Veränderung kann eine
deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten
bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus
der DE 195 25 137 A1 bekannt.

25

30

Sie übertreffen in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das
bekannte Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier
insbesondere die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I
ausgenommen ist, bei der X OH entspricht, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H
entsprechen und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind

5 Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

10 Weiter versteht man unter Cykloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Cykloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl

15 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

25 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{19} , OCF_3 , SR^{19} , NH_2 , CONH_2 , SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{19} , NO_2 , C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

mit R¹⁰ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₇-Cycloalkyl.

5

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

10

Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus

15

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

30

insbesondere worin,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

10

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

15

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

20

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25

Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin

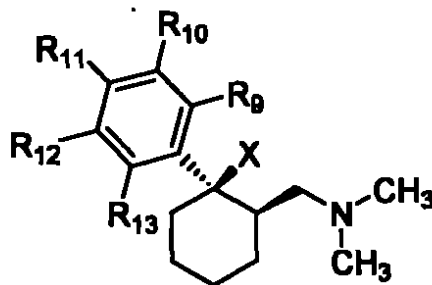
30

R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

5

Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

10

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

15

Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

20

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

25

Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:

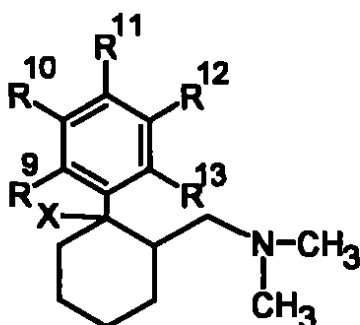
- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5 Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

10

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

15

, worin

20

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind
 aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃,
 SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN,
 COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder
 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert;

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
 Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
 PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
 CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
 NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
 meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁸ die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5 R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-,
 , OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
 OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

10 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
 Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
 einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
 Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

15 Nach den vorliegenden Untersuchungsdaten übertreffen diese Arzneimittel
 in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das bekannte
 Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier
 insbesondere Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Formel I
 ausgenommen sind, bei denen X OH entspricht, wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H
 20 entsprechen, und einer von R¹⁰ oder R¹² H und der andere OCH₃
 entspricht.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in den beanspruchten
 Arzneimitteln sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw.
 25 organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin,
 Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das
 Hydrochlorid.

30 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle
 dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Er-
 reichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie

die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert.

Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

- 5 Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose,
- 10 Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin,
- 15 Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,
- 20 Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharma-
- 25 zeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93,
- 30 beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise compoundiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H,
insbesondere F oder H.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln

5 Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃,

15

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere Verbindungen, worin,

20 wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-
25 Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

oder,

30 wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H

entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

5

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

10

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

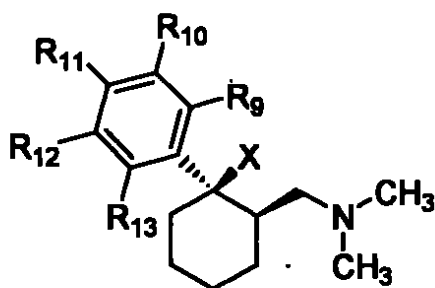
15 Ebenfalls bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

20

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln
25 Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

30



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form des (+)-Enantiomeren vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln enthalten sein.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz, bei dem die 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel I in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet werden.

10

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiele

15

Beispiel 1: Liste der getesteten Substanzen:

Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

20

Name	Verbdg. Nr.
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	19
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	20
rac-Tramadol	23

Beispiel 2. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

25

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilerten Ratten wird das Abdomen

eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 1 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
18	0,2 (n=3)
19	0,1 (n=3)
20	0,5 (n=3)
23 (Tramadol)	5,3 (n=3)

Tabelle 1:(n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

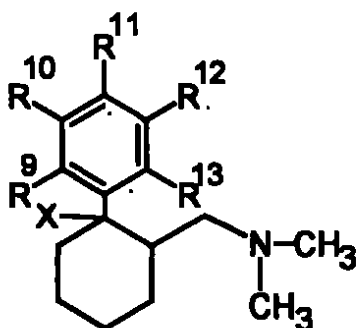
Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Haminkontinenz und erscheinen darin auch gegenüber Tramadol überlegen.

Beispiel 3: Parenterale Applikationsform

1 g der Verbindung 19 wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$; $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{18} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- , OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$, $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

5

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz.

10

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

15

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

30

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

10

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

15

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

20

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

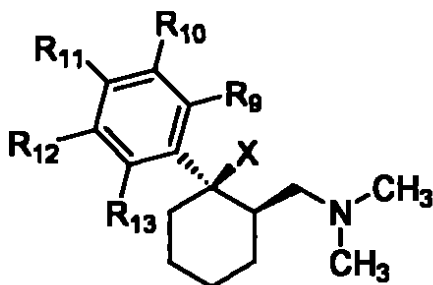
30

R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

5

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



10

Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

15

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

20

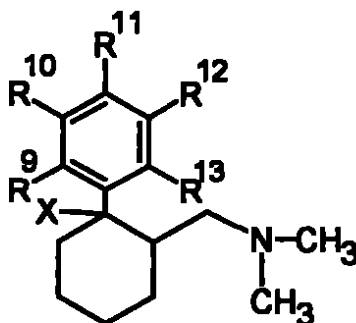
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

25

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

8. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN,

COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,

Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),

10

CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-

NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder

meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder

4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁸ die

15

Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder

ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

20

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,

jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

25

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-

, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,

OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf,

5 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

10 sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

15 OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25 vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

30 oder R^{12} und R^{11} einen 3,4- $OCH=CH$ -Ring bilden

2
80

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

10

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

15

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

20

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

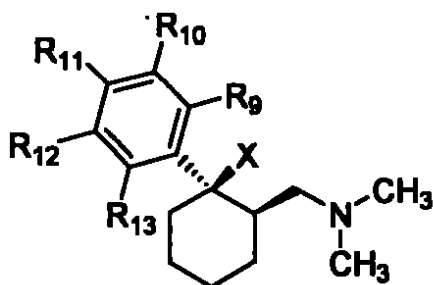
25

11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

- 5 12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

15

13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

20

14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten ist:

25

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-

- phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
oder
 - (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
5 Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Haminkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Haminkontinenz.

10

USO DEL 6-DIMETILAMINOMETIL-1-FENIL-CICLOHEXANO SUSTITUIDO EN LA TERAPIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Esta invención se refiere al uso de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano
5 sustituido como bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente admisibles
para preparar un medicamento para el tratamiento de impulso aumentado de
orinar, es decir, incontinencia urinaria, así como los medicamentos respectivos y
procedimientos para el manejo del impulso aumentado de orinar o incontinencia
urinaria.

10

La incontinencia urinaria es la salida involuntaria de la orina. Se vuelve
incontrolada cuando la presión dentro de la vejiga urinaria rebasa a la presión
necesaria para cerrar el conducto urinario. Las causas varían desde una presión
interna aumentada de la vejiga (por ejemplo, debida a inestabilidad detrusora)
15 cuya consecuencia es la incontinencia por apremio, hasta otras de una menor
presión del esfínter (por ejemplo, después del parto o de intervenciones
quirúrgicas), cuya consecuencia es la incontinencia por la tensión. El detrusor es
la gran musculatura concentrada, en varias capas, de la pared de la vejiga, cuya
contracción causa el vaciamiento de la vejiga, y el esfínter es el músculo que
20 cierra la uretra. Se presentan formas mezcladas de estas formas de incontinencia,
al igual que la llamada incontinencia por sobrante, (por ejemplo, en la hiperplasia
prostática benigna) o la incontinencia refleja, (por ejemplo, por daños en la médula
espinal). Descripciones detalladas se encuentran en Chutka, D. S. y Takahashi, P.
Y., 1998, Drugs 587-595.

25

El impulso de orinar es la condición, que tiene por objeto vaciar la orina (micción),
de mayor tensión muscular de la vejiga al acercarse a su capacidad (o al
rebasarla). Entonces se manifiesta esa tensión como estímulo de micción. Por
impulso aumentado de orinar se entiende especialmente la presentación de
30 deseos de orinar antes de tiempo o con mayor frecuencia, a veces con dolor,

hasta la llamada violencia urinaria. Tiene como consecuencia una micción con una frecuencia definida mayor. Las causas pueden ser, entre otras, inflamación de la vejiga y perturbaciones neurogénicas de la vejiga, así como también tuberculosis de la vejiga. Todavía no se aclaran todas las causas.

5

El mayor impulso de orinar, y también la incontinencia urinaria, se sienten en forma extremadamente inconveniente y se tiene una clara necesidad de alcanzar, en las personas que presentan esos síntomas, una mejora todo lo más duradera posible.

10

Por lo general, se trata con medicamentos el mayor impulso de orinar, y en especial la incontinencia urinaria, con sustancias que se distribuyen en los reflejos del tracto urinario inferior (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43-47). Son principalmente los medicamentos que tienen una influencia supresora del músculo detrusor, responsable de la presión interna de la vejiga. Esos medicamentos son, por ejemplo, parasimpáticos como la oxibutinina, propiverina o tolterodina, antidepresivos tricíclicos como la imipramina o relajantes musculares como el flavoxato. Otros medicamentos, que aumentan en especial la resistencia del ureter o del cuello de la vejiga, tienen afinidad hacia los K-adrenoreceptores como la efedrina, hacia los 2-adrenoreceptores como el clenbutarol o son hormonas como el estradiol. También ciertos opioides, diarilmetilpiperazina y diarilmetilpiperidina, se recomiendan para esta indicación en la WO 93/15062. Se estableció un efecto positivo en la función de la vejiga en un modelo de contracciones rítmicas de la vejiga en ratones (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

25

Es de hacer notar aquí, en las indicaciones dudosas, que se trata en general de usos medicamentosos muy a largo plazo, y se juzga la situación confusa, contraria a muchos casos en los que se agregan analgésicos, y muy inconveniente pero no inaguantable. A este respecto se debe tener en cuenta aquí, más que en los analgésicos, que se mitigan los efectos secundarios, para no confundir un mal

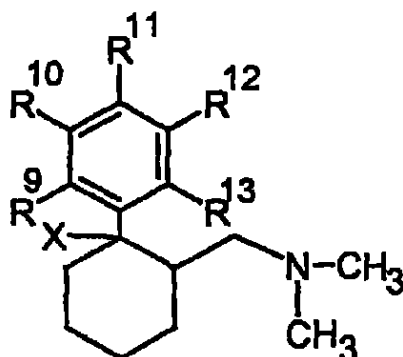
30

con otro. También, en el tratamiento de la incontinencia urinaria duradera, la influencia de los analgésicos es muy indeseable.

En consecuencia, la tarea de la presente invención es encontrar sustancias que sean muy útiles en el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, y que en sus dosis efectivas de preferencia, al mismo tiempo tengan menores efectos secundarios y/o efectos analgésicos que los conocidos en el desarrollo actual de la técnica.

En forma sorprendente se encontró que los compuestos de acuerdo con la fórmula general I poseen un efecto notable sobre la función de la vejiga y en consecuencia son muy adecuados para el tratamiento de las enfermedades respectivas.

En consecuencia, es objeto de la invención el empleo de un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la fórmula general I



I

, en donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no

sustituido o sustituido una o más veces,

R^9 a R^{13} son independientes cada uno de los demás y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, alquilo C_{1-8} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-8} , piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-(alquilo } C_{1-3})$, $CO\text{(alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, siendo R^{15} orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta o para $CH_2N(R^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

con R^{17} y R^{18} independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de $OCH_2O\text{-}$, $OCH_2CH_2O\text{-}$, $OCH=CH\text{-}$, $CH=CHO\text{-}$, $CH=C(CH_3)O\text{-}$, $OC(CH_3)=CH\text{-}$, $(C_2H_4)\text{-}$ o $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o

diastereómeros; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles

para preparar un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

En forma sorprendente se ha establecido que las sustancias mencionadas influyen en forma claramente positiva sobre ciertos parámetros fisiológicos que tienen importancia en el impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, que son el intervalo entre contracciones o la disminución de las contracciones rítmicas de la vejiga. Estos cambios puede representar un definido alivio del cuadro sintomático del paciente confundido. En la DE 195 25 137 A1 se mencionan compuestos correspondientes y su preparación.

En su efecto para esa indicación son definitivamente mejores que el conocido Tramadol, que no pertenece a esta invención, por lo que aquí se excluye en especial el empleo de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en e que X representa OH cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, y uno de R^{10} o R^{12} representa H y el otro representa OCH_3 .

En el sentido de esta invención se entiende como grupos alquilo saturados y no saturados, ramificados y no ramificados, los hidrocarburos que al menos pueden estar sustituidos una vez. Los grupos alquilos preferidos son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilfenilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, CHF_2 , CF_3 o CH_2OH .

Además, se entiende como grupos cicloalquilo, en el sentido de esta invención, hidrocarburos cíclico saturados que también al menos pueden estar sustituidos una vez. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, cicloubutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En relación con alquilo y cicloalquilo se entiende, bajo el término sustituido, en el sentido de esta invención, la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u
5 OH, donde como "sustituido varias veces" se debe entender que la sustitución puede ser en varios átomos y también en los mismos, varias veces con sustituyentes iguales o distintos, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en distintos lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

10

En relación con fenilo, bencilo o fenetilo se entiende, como sustituido, de preferencia la sustitución con H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una
15 o más veces; fenilo no sustituido;

con R¹⁹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, o cicloalquilo C₃.

7.

20

Las sales adecuadas, en el sentido de esta invención y en cada una de las aplicaciones descritas, son sales de cada sustancia activa, con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o un material sustituto del azúcar como sacarina, ciclamato o acesulfam. Se prefiere especialmente el clorhidrato.

25

Se prefiere a este respecto el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

30

Además se prefiere el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R^9 a R^{13} , en donde 3 o 4 de los grupos R^9 a R^{13} deben ser H, y seleccionados independientemente entre

5 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} , saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-3} saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3 ,

10

o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4- $OCH=CH$,

en especial aquellos en donde

15

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H ,
20 OCH_3 o SCH_3 , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia
OH u OCH_3 ,

20

o bien

cuando R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F,
25 de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H,
mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

25

o bien

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre

30

CF_3 , CF_2H , Cl o F , de preferencia F ,

o bien

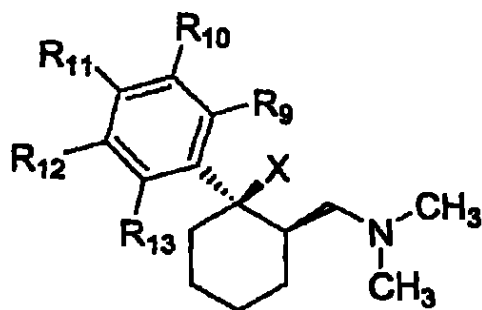
- 5 cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H , uno de R^9 o R^{13} representa también H , mientras que el otro se selecciona entre OH , OC_2H_5 o OC_3H_7 .

10 Asimismo se prefiere el empleo de compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde

R^9 , R^{11} y R^{13} representan H , uno de R^{10} o R^{12} también representa H , mientras que el otro se selecciona entre:

- 15 Cl , F , OH , SH , CF_2H , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O -alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

También se prefiere, cuando los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

en especial usarlo en mezclas con la mayor parte de este diastereómero en comparación de otros diastereómeros, o en forma del diastereómero puro.

Además se prefiere que, cuando los compuestos de acuerdo con la fórmula I estén en forma de los enantiómeros (+), usarlo en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.

En general, también en el empleo preferido del enantiómero (+) se acepta una parte menor del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+), y puede, pero no debe, estar contenido en el empleo de acuerdo con esta invención.

Se prefiere en especial el empleo de un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

15

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - (+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - (-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- de preferencia como clorhidratos.

20

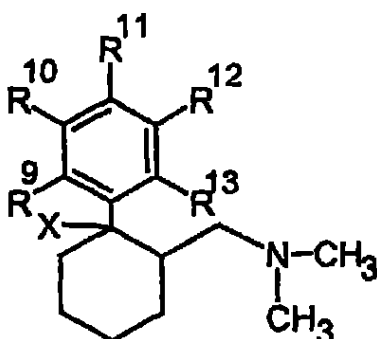
También, cuando los empleos de acuerdo con esta invención muestran únicamente muy pocos efectos secundarios, junto con los compuestos con la fórmula general I se pueden usar con provecho también para aminorar formas determinadas de la dependencia, antagonistas de la morfina, en especial Naloxon, Naltrexon y/o Levallorphan.

25

La invención abarca también medicamentos que como sustancia activa contenga al menos un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la fórmula general I para el tratamiento del impulso acentuado de orinar o incontinencia urinaria,

30

104
102



I

, donde

5

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, y

10

R^9 a R^{13} , cada uno independiente de los demás, se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2C_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

15

con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-6} , piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $\text{PO(O-alquilo C}_{1-4})_2$, $\text{CO(O-alquilo C}_{1-5})$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4$ -(alquilo C_{1-3}), $\text{CO(alquilo C}_{1-5})$, $\text{CO-CHR}^{17}\text{-NHR}^{18}$, $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^{15}$, siendo R^{15} orto- $\text{OCO-alquilo C}_{1-3}$ o meta o para- $\text{CH}_2\text{N(R}^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no

20

saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

con R^{17} y R^{18} independientes entre sí, y seleccionados entre H; alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O- , OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$, $OC(CH_3)=CH-$, $(C_2H_4)-$ o $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables.

así como, dado el caso, materiales aditivos y/o coadyuvantes.

Según los datos experimentales anteriores, estos medicamentos superan en su efectividad para esta indicación, en forma definida, al conocido Tramadol, que no se incluye en esta invención, por lo que aquí se excluyen en especial los medicamentos que contengan un compuesto de acuerdo con la fórmula I en los que X represente OH cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, y uno de R^{10} o R^{12} representen H, y el otro represente OCH_3 .

Las sales adecuadas, en el sentido de esta invención y en cada uno de los empleos reivindicados son sales de las presentes sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o una materia sucedánea de azúcar, como sacarina, ciclamato o acesulfam. Se prefiere en especial, sin embargo, el clorhidrato.

Las sustancias adecuadas de aditivos y/o coadyuvantes, en el sentido de esta invención son todas las materias conocidas por los especialistas de acuerdo con el

estado de la técnica, para obtener formulaciones galénicas. La elección de estos aditivos así como las cantidades de los mismos por agregar dependen de si el medicamento se debe aplicar por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas de mascar, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes; para la administración parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como nebulizaciones. Una posibilidad más son los supositorios para administrar por el recto. El empleo en un depósito en forma soluble, un vehículo o un emplasto, según el caso agregando materiales activadores de la penetración cutánea es adecuado, por ejemplo, como forma de aplicación percutánea. Como ejemplo de los aditivos y coadyuvantes para las formas de aplicación oral están los activadores, lubricantes, aglomerantes, cargas, desmoldeadores, solventes de acuerdo con el caso, saborizantes, azúcar, vehículos especiales, adelgazantes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden usar, entre otros, cera o éster de ácido graso, y para la aplicación parenteral vehículos, conservadores, emulsificantes, etc. Las cantidades por administrar a los pacientes varían de acuerdo con el peso del paciente, de la forma de aplicación y de la gravedad de la enfermedad. Para las formas de preparación oral, rectal o percutánea pueden liberarse los compuestos de acuerdo con esta invención en forma retardada. En la indicación de acuerdo con esta invención se prefieren en especial las formulaciones correspondientes de acción retardada, en especial en la forma de un preparado de "una vez por día, que se deban tomar sólo una vez en un día.

Además se prefieren los medicamentos que al menos contengan desde 0.05 hasta 90.0% de las sustancias activas, en especial dosis bajas efectivas, para aminorar los efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se deben aplicar de 0.1 hasta 5,000 mg/kg, en especial de 1 hasta 500 mg/kg, y de preferencia de 2 hasta 250 mg/kg de peso corporal, con al menos uno de los compuestos con la fórmula 1.

Pero también se prefiere y se acostumbra la aplicación de 0.01 hasta 5 mg/kg, de preferencia de 0.03 hasta 2 mg/kg, y en especial de 0.05 hasta 1 mg/kg de peso corporal.

- 5 Las materias coadyuvantes pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, mannitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinil-
10 pirrolidona, parafina, cera, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginato, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, sulfato de sodio y laurilo, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soya, lecitina, lactato de sodio, éster de ácidos grasos con
15 polioxietileno y polioxipropileno, éster de ácido sórbico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico,
20 bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidón, agar y bentonita.

- La preparación de los medicamentos y formulaciones de acuerdo con esta invención se hace con ayuda de los medios, aparatos, métodos y procedimientos
25 bien conocidos en el desarrollo de la técnica, como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, Ed.; 17ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en especial en la parte 8, capítulos 76 a 93.

- 30 De este modo se puede preparar, por ejemplo, una formulación sólida como una

tableta, con la sustancia activa del medicamento, es decir, con un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, granulándola con un vehículo farmacéutico, por ejemplo materiales para tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables y con solventes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para obtener una mezcla sólida que contenga un compuesto de acuerdo con esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dispersión homogénea. Por dispersión homogénea se entiende que la sustancia activa está distribuida por igual en toda la preparación, de modo que se pueda dividir en forma directa en dosis unitarias iguales con la misma actividad, como por ejemplo tabletas, píldoras o cápsulas. La preparación sólida se dividirá finalmente en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con esta invención o de las preparaciones de acuerdo con esta invención también se pueden guarnecer o componer de cualquier manera tal que se obtenga una dosis con liberación retardada. Los medios cubrientes adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

También cuando los medicamentos de acuerdo con esta invención muestren únicamente pocos efectos secundarios, se pueden administrar por ejemplo para aliviar ciertas formas de dependencia, junto con los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, y también antagonistas de morfina, en especial Naloxon, Naltrexon y/o Levallorphan.

Se prefieren los medicamentos en los que se usen los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en los que X se seleccione entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

107

Además se prefiere, cuando se usen los compuestos de acuerdo con la fórmula I en medicamentos de acuerdo con esta invención, que R^9 a R^{13} , donde 3 o 4 de los grupos R^9 a R^{13} deben representar H, que sean independientes entre sí y se seleccionen entre

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} , saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} con R^{14} seleccionado entre alquilo C_{1-3} saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien R^{12} y R^{14} formen un anillo 3,4-OCH=CH

en especial los compuestos en los que

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OR^{14} o SCH_3 , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 ,

o bien,

cuando R^9 y R^{13} representan H, y R^{11} representa OH, OCH_3 o F, de preferencia Cl, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien

no
108

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

5 o bien

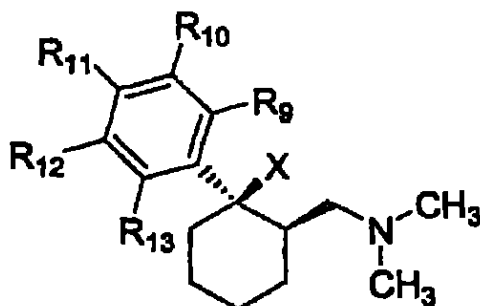
cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_1H_5 u OC_3H_7 .

10

También se prefieren medicamentos en los cuales se empleen compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en la que R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, uno de R^{10} o R^{12} también represente H, mientras que el otro se seleccione entre:

15 Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

Además se prefiere que cuando los medicamentos contengan los compuestos de acuerdo con esta invención de acuerdo con la fórmula general I, que estén en
20 forma de los diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

en especial en mezclas con la mayor parte de esos diastereómeros en

comparación con otros diastereómeros, o como diastereómeros puros.

Además se prefiere que cuando los medicamentos de acuerdo con esta invención
contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general I, que estén en forma
5 del enantiómero (+), en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero
(+) en comparación con enantiómeros (-) en una mezcla racémica, o como
enantiómero (+) puro.

En general, también en el empleo preferido del enantiómero (+) es aceptable una
10 parte menor del enantiómero (-) en comparación del enantiómero (+) y puede,
pero no debe, estar contenido en los medicamentos de acuerdo con la invención.

Se prefieren en especial los medicamentos de acuerdo con esta invención que al
menos contengan un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- 15
- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
- de preferencia como clorhidratos.

20

Además la invención también se relaciona con un procedimiento para el
tratamiento del impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, en el que
se usen los compuestos del 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo
con la fórmula general I, en forma de sus racematos, enantiómeros,
25 diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un
solo enantiómero o diastereómero, en forma de base libre y/o en forma de sales
fisiológicamente admisibles.

Los siguientes ejemplos son para aclarar la invención, sin limitar los objetivos de
30 la misma.

110

Ejemplos

Ejemplo 1: Lista de las sustancias ensayadas:

5

A continuación se presenta la lista de los compuestos ensayados respecto a sus efectos:

Nombre	Compuesto #
(+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	19
(()-(1R,2r)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, clorhidrato	20
rac-Tramadol	23

10 Ejemplo 3: Sistema de prueba de cistometría en ratas jóvenes narcotizadas

La investigación cistométrica en ratas hembras jóvenes se efectuó de acuerdo con el método de Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227). En ratas narcotizadas y ventiladas se abrió el abdomen y se ligaron los uréteres. La orina se sacó de los riñones. Se introdujo un catéter en la vejiga y se fijó. Con él se infundió en la vejiga solución salina mediante una bomba de infusión, hasta que se desarrolló actividad espontánea rítmica en forma de contracciones, que se pueden tomar con un manómetro cerrado. La sustancia de prueba se administró intravenosa, después de alcanzar un valor estable inicial, en forma acumulativa.

15 Se excluye una influencia de la función de la vejiga sobre la supresión de las contracciones espontáneas. Como parámetro para la supresión se toma la tardanza de las contracciones dentro de un intervalo de 10 min.

20

119

En todas las sustancias administradas se pudo medir una supresión de las contracciones espontáneas en las ratas, que se muestra en la tabla 1 como promedio de la dosis mínima de cuando menos 2 experimentos en los que las primeras contracciones duran 10 minutos.

5

Compuesto #	Dosis mínima (mg/kg)
18	0.2 (n = 3)
19	0.1 (n = 3)
20	0.5 (n = 3)
23 (Tramadol)	5.3 (n = 3)

Tabla 2: (n representa la cantidad de experimentos que intervinieron en el valor)

10 Las sustancias investigadas muestran una influencia positiva sobre la regulación de la vejiga, por lo que son adecuadas para el tratamiento de la incontinencia urinaria, y además son superiores frente al Tramadol.

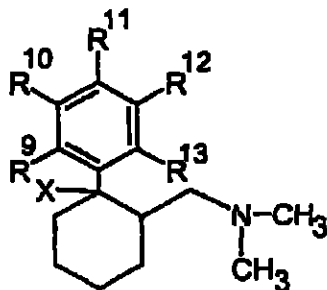
Ejemplo 3: Forma de aplicación parenteral

15 1 g del compuesto 26 se diluyó en 1 l de agua inyectable a la temperatura ambiente, y finalmente se ajustó a condiciones isotónicas por adición de NaCl.

REIVINDICACIONES DE LA PATENTE

1. Empleo de un compuesto del 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano sustituido de acuerdo con la fórmula general I

5



I

, en donde

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R⁹ a R¹³ son independientes cada uno de los demás y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

20

con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸,

CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta o para
CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo C₁₋₄ o 4-morfolino, donde en los
grupos R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ los grupos alquilo pueden ser
ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no
sustituídos o sustituidos una o más veces;

con R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y se seleccionan
entre H; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no
saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo,
bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o
más veces,

o bien

R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un anillo de OCH₂O-, OCH₂CH₂O-
, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (C₂H₄)- o
OCH=CHO,

con la condición que cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H y uno de
R¹⁰ o R¹² representa H y el otro representa OCH₃, X no debe
representar OH,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial
mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o
diastereómero; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente
admisibles

para preparar un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado
de orinar o la incontinencia urinaria.

114

2. Empleo, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial OH.

5

3. Empleo, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R⁹ a R¹³, en donde 3 o 4 de los grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan independientemente entre

10

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₃ saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,

15

o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en especial aquellos caracterizados porque

20

cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

25

o bien

cuando R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

30

o bien

5

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

o bien

10

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} representa también H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

4. Empleo, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

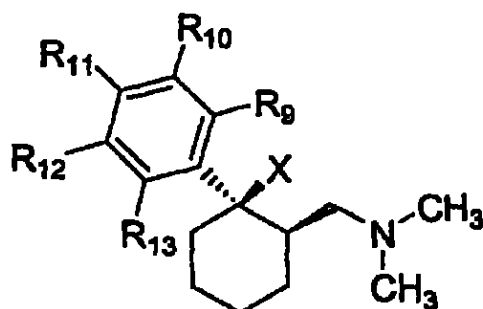
15

R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

20

5. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los compuestos con la fórmula I están en forma de diastereómeros con la configuración relativa la

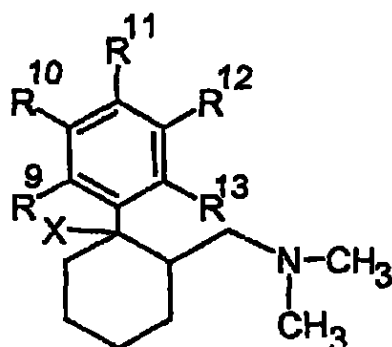


Ia

en especial usarlo en mezclas con la mayor parte de este diastereómero en comparación de otros diastereómeros, o en forma del diastereómero puro.

- 5 6. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de los enantiómeros (+), se usan en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.
- 10 7. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se selecciona un compuesto entre el siguiente grupo:
- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
 - 15 • (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
 - (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
- de preferencia como clorhidrato.
8. Medicamento para el tratamiento de impulso aumentado de orinar o
- 20 incontinencia urinaria, que contenga como sustancia activa al menos un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de acuerdo con la

fórmula general I



I

, en donde

5

X se selecciona entre OH, F, Cl, H o OC(O)R⁷, estando R⁷ seleccionado entre alquilo C₁₋₃, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

10

R⁹ a R¹³ son independientes cada uno entre sí y se seleccionan entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, no sustituido o sustituido una o más veces;

15

con R¹⁴ seleccionado entre alquilo C₁₋₆, piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta o para

20

$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces;

5

con R^{17} y R^{18} independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O -, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, $\text{OCH}=\text{CH}$ -, $\text{CH}=\text{CHO}$ -, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ -, $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -, (C_2H_4) - u $\text{OCH}=\text{CHO}$,

15

con la condición que cuando R^9 , R^{11} y R^{13} representen H, y uno de R^{10} o R^{12} represente H y el otro represente OCH_3 , X no debe ser OH,

20

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, en especial mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o un solo enantiómero o diastereómero; sus bases y/o sus sales con ácidos fisiológicamente admisibles

25

así como, de acuerdo con el caso, materiales aditivos y/o coadyuvantes.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque X se selecciona entre

30

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F o H, y en especial F o H.

10. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 o 9,
5 caracterizado porque R⁹ a R¹³, donde al menos 3 o 4 de los grupos R⁹ a R¹³ deben representar H, son independientes entre sí y se seleccionan entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ saturado y no sustituido,
ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ se selecciona
10 entre alquilo C₁₋₃ saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia es H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,

o bien R¹² y R¹³ forman un anillo 3,4-OCH=CH,

15 en especial caracterizado porque

cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, uno de R¹⁰ o R¹² también
representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H,
OCH₃ o SCH₃, en especial OH u O-alquilo C₁₋₃, de preferencia
OH u OCH₃,

122
120

o bien

cuando R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

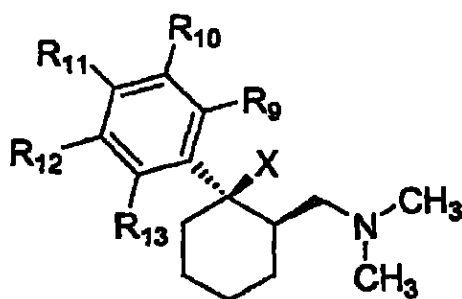
o bien

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} representa también H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

11 Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo C_{1-3} , de preferencia OH u OCH_3 .

12. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque contiene compuestos con la fórmula I, en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

5

en especial en mezclas con la mayor parte de esos diastereómeros en comparación de otros diastereómeros, o bien como diastereómero puro.

- 10 13. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I están en forma de los enantiómeros (+), se usan en especial en mezclas con la mayor parte del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) en un compuesto racémico o como enantiómero (+) puro.

15

14. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 8 a 13,

129
122

caracterizado porque contiene un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluoro-ciclohexil)-fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
- (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,

de preferencia como clorhidrato.

ಕರ್ನಾಟಕ ರಾಜ್ಯ ಸರ್ಕಾರ

USUARIO	RADICADOR
---------	-----------

() ()

- 11

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | | |
|---|---|-----|-----|
| - | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - | Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | () | () |
| - | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | () | () |
| - | Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud | () | () |
| Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

KINDER POST

Fecha