357
356

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEI

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH**.-Solicitud de Patente de Invención para **"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPAN-1-OL-, SU PREPARACION Y USO"**.-Clase A.61.-Expediente número **00-024.762.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 6 de Julio de 2000 y a mi memorial de plazo de 16 de Agosto del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Nuevas páginas 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174 y 175 del texto de la descripción y las reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** en las cuales:

(a) Se ha realizado la conversión de unidades al Sistema Internacional;

(b) Se han modificado las reivindicaciones 1, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 con el objeto de definir los heteroátomos del radical arilo y de especificar los sustituyentes correspondientes a los grupos que aparecen sustituidos en dichas

358
357

reivindicaciones, como así lo solicita el señor Examinador. El sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 6 y 17 de la descripción.

(c) Se han modificado las reivindicaciones 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13 y 15 con el fin de incluir las estructuras de los compuestos de fórmula XI y XII que se citan en dichas reivindicaciones, como así lo requiere el señor Examinador. Dichas estructuras de los compuestos de fórmula XI y XII se encuentran en las páginas 1 y 6 de la descripción y en las reivindicaciones 1 y 6.

(d) Se han modificado las reivindicaciones 18, 19, 22 y 25 a 39, con el propósito de eliminar la expresión objetada "incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1".

(e) Se han modificado las reivindicaciones 22 a 39 en su forma de presentación, de tal forma que ahora se protege un procedimiento para la manufactura de un medicamento caracterizado porque se utilizan los compuestos de la invención. Con dicha modificación, las reivindicaciones 22 a 39 ya no reivindican el uso como tal.

(2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de las fórmulas I y XII, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y

(3) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye la reivindicación 1 que ha sido modificada.

3. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud alemana número 19915601.8 junto con la traducción correspondiente a la totalidad del documento, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 16 de Junio de 2000.

359
358

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

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

359

Item		Expediente No	00.022- 762
			No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	7	—
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 - 6o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 212 6426 - 235 88 46 - 346 1279 - 345 8042
BOGOTA - COLOMBIA S.A.

GRÜNENTHAL GmbH

SOLICITUD DE PATENTE

EXPEDIENTE No. 00-024.762

ARTE FINAL

Nota:
Los rótulos, 12x12 cm y 6x6 cm,
Fueron entregados para
y Gaceta, respectivamente.
10 de 11/96

360

Ejemplo	Inhibición uptake NA con 1 μM	Enlace Verapamil con 10 μM	Enlace de Diltiazem con 10 μM	Enlace BTX con 10 μM
79	58		67	93
80	18		100	100
81	66		83	99
82	0		85	98

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen el objeto de explicar el procedimiento de la presente invención con mayor detalle.

Los rendimientos de los compuestos preparados no han sido optimizados.

Todas las temperaturas son no corregidas.

La indicación "éter" significa éter dietílico.

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

Los ensayos de cromatografía en capa delgada fueron realizados con placas preparadas HPTLC de silicagel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las separaciones racémicas fueron realizadas con una columna Chiracel OD 250 x 4,6 mm con columna previa de la firma Daicel.

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

RT significa temperatura ambiente, % vol. significa % en

benzilidendimetilamonio de la 1a etapa, la mezcla fue calentada en un período de 2 a 3 horas a -30°C y dejada en reposo durante 15 horas a esta temperatura. Para la elaboración se agregaron 60 ml de ácido clorhídrico concentrado y se siguió agitando durante 5 minutos. A RT se lavó con 50 ml de éter, a la fase acuosa se agregaron 440 ml de solución de amoníaco (25 % vol.) e inmediatamente se extrajo tres veces con 150 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin agregado de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). De este modo se obtuvieron 10,1 g de la base bruta (99,5% de la teoría). 9,81 g (42,4 mmol) de la base bruta fueron disueltos en 83 ml de 2-butanona, y se agregaron sucesivamente 0,76 ml (42,2 mmol) de agua y 5,36 ml (42,4 mmol) de clorotrimetilsilano. La partida fue dejada en reposo durante 15 horas a RT, el sólido precipitado fue separado por filtración a vacío, lavado con pequeñas porciones de éter y secado al vacío de una bomba de aceite hasta constancia de peso. De este modo se obtuvieron 8,92 g del clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona (78,6 % de la teoría).

3a etapa

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, clorhidrato

1,08 g (44,5 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en

10 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 5,57 ml (44,5 mmol) de 3-bromoanisol, disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez terminado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 11 g (41,1 mmol) del clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona obtenida de acuerdo con la etapa 2, con 100 ml de agua y 10 ml de solución de hidróxido de sodio (al 32 % m) fue liberada la base, la que fue extraída tres veces con 100 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin agregado de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 8,57 g (37 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas a la mezcla de reacción de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 12,4 g de la base bruta (99,0% de la teoría). La base bruta fue disuelta en 125 ml de 2-butanona y se agregaron sucesivamente 0,33 ml (18,3 mmol) de agua y 4,63 ml (36,5 mmol) de clorotrimetilsilano. La masa de reacción fue dejada en reposo durante 15 horas a RT, el

sólido precipitado fue separado por filtración a vacío, lavado con pequeñas porciones de éter y secado al vacío de una bomba de aceite hasta constancia de peso. De este modo se obtuvieron 8,27 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, clorhidrato (59,4 % de la teoría) con un punto de fusión de 227-229°C.

Ejemplo 2

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol, clorhidrato

0,87 g (36,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 4,02 ml (36,0 mmol) de 3-bromofluorobenzol disueltos en 30 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 7,0 g (30 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 9,27 g de la base bruta (93,6% de la teoría). A

partir de la base bruta se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,04 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol, clorhidrato (54,8 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a 140°C.

Ejemplo 3

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-fenilciclohexanol, clorhidrato

0,87 g (36,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 3,8 ml (36,0 mmol) de bromobenzol disueltos en 30 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 7,0 g (30 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 8,99 g de la base bruta (96,0% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,85 g de 2-

(dimetilaminofenilmetil)-1-fenilciclohexanol, clorhidrato (65,4 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 140°C.

Ejemplo 4

3-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol, clorhidrato

1a etapa

(3-bromofenoxi)trimetilsilano

A 49,3 g (0,285 mol) de 3-bromofenol se agregaron de a gotas bajo nitrógeno 23,4 g (0,145 mol) de hexametilsilano, la solución fue calentada lentamente a 150°C y agitada durante 1 hora hasta el final del desarrollo de gas. Para la purificación se destiló a 6 mbar (6 hPa), la fracción principal hirvió a 79°C. De este modo se obtuvieron 66,7 g (3-bromofenoxi)trimetilsilano (95,5 % de la teoría).

2a etapa

3-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol, clorhidrato

1,25 g (51,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 12,7 g (51,6 mmol) de (3-bromofenoxi)trimetilsilano de la etapa 1 disueltos en 30 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez terminado el agregado se siguió agitando a RT durante 1 hora. 10,0 g (43,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada según el

~~390~~
356

Ejemplo 1 se disolvieron en 10 ml de éter, se agregaron de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y se agitó durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 150 ml de ácido clorhídrico (1 M), formándose dos fases y un aceite soluble en acetona. La fase acuosa y el aceite disuelto en acetona fueron ajustados con carbonato ácido de sodio a un pH ligeramente alcalino (pH aproximadamente 8) y extraídos tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 7,51 g de base bruta, que fueron agregados a una columna de 5,5 x 50 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo/metanol 24:1 resultó en 0,85 g de base, de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. Del clorhidrato, con 10 ml de agua y carbonato ácido de sodio (pH aprox. 8), fue liberada la base, la que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Los 670 mg de base obtenidos se agregaron a una columna de 3 x 17 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 2:3 dio 580 mg de base, de la cual se obtuvieron con 0,16 ml de ácido clorhídrico (32 % m) y 5 ml de acetona, 0,53

g del 3-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]-fenol, clorhidrato (3,4 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 140°C.

Ejemplo 5

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol, clorhidrato

0,88 g (36,3 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 4,55 ml (36,3 mmol) de 4-bromoanisol disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 7,0 g (30,3 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 10,5 g de la base bruta (102% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 4,24 g de 2-

(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol, clorhidrato (37,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 150°C.

Ejemplo 6

1-(4-clorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

0,63 g (25,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 4,97 g (25,9 mmol) de 4-bromoclorobenzol disueltos en 30 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 5,0 g (21,6 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 7,24 g de la base bruta (97,4% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 5,43 g de 1-(4-clorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol,

clorhidrato (66,0 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 175°C.

Ejemplo 7

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol, clorhidrato

0,50 g (20,7 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,28 ml (20,7 mmol) de 4-bromofluorobenzol disueltos en 20 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 4,0 g (17,3 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,50 g de la base bruta (97,2% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,61 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol, clorhidrato (57,4 % de la teoría).

El producto se descompone con calentamiento a partir de 150°C.

Ejemplo 8

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-p-tolilciclohexanol, clorhidrato

0,50 g (20,7 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,55 ml (20,7 mmol) de 4-bromotoluol disueltos en 20 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 4,0 g (17,3 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,35 g de la base bruta (95,7% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,73 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-p-tolilciclohexanol, clorhidrato (27,8 % de la teoría), con un punto de fusión de 168-169°C.

Ejemplo 9

1-(3-clorofenil)-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

C-(3-metoxifenil)-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina

18,3 ml (0,15 mol) de 3-anisaldehído se calentaron con 38 ml (0,30 mol) de solución de dimetilamina (40 % m en agua) bajo agitación durante 5 horas a 50°C, y a continuación se siguió agitando durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de carbonato de potasio y carbonato de potasio sólido, hasta llegar a un pH de aproximadamente 9. Se extrajo tres veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre carbonato de potasio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). De este modo se obtuvieron 27,0 g de C-(3-metoxifenil)-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina (86,3 % de la teoría).

2a etapa

cloruro de (3-metoxibenciliden)dimetilamonio

30 g (144 mmol) de C-(3-metoxifenil)-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina de la etapa 1 fueron disueltos en 200 ml de éter y enfriados en baño de hielo (metanol/hielo 1:1) a -10°C. Se agregaron de a gotas bajo nitrógeno 10,3 ml (144 mmol) de cloruro de acetilo. Precipitó una sal blanca, la temperatura aumentó ligeramente. Después de 15 horas a RT se

decantó, el sólido fue lavado tres veces con 100 ml de éter cada vez, filtrado por un filtro de vidrio sinterizado bajo gas de protección y secado al vacío de una bomba de aceite hasta constancia de peso. De este modo se obtuvieron 19,8 g de cloruro de (3-metoxibenciliden)dimetilamonio (68,8 % de la teoría)

3a etapa

2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexànona

15,3 ml (95 mmol) de 1-pirrolidino)-1-ciclohexeno fueron disueltos en 100 ml de diclorometano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación se agregaron 19 g (95 mmol) de cloruro de (3-metoxibenciliden)dimetilamonio de la etapa 2, la mezcla fue calentada a -30°C en un período de 2 a 3 horas y mantenida a esta temperatura durante 15 horas. Para la elaboración se agregaron 60 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se siguió agitando durante 5 minutos. A RT se extrajo con 50 ml de éter, se agregaron a la fase acuosa 100 ml de solución de amoníaco (25 % vol.) y se extrajo rápidamente tres veces con 200 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). De este modo se obtuvieron 19,1 g de la base bruta (76,6% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con

clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 18,0 g del clorhidrato de 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanona (63,7 % de la teoría) con un punto de fusión de 142°C.

4a etapa

1-(3-clorofenil)-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato

0,55 g (22,4 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,6 ml (22,4 mmol) de 3-bromoclorobenzol disueltos en 20 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 6 g (20,1 mmol) del clorhidrato de 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanona obtenido en la etapa 3 fue liberada la base con 60 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), se extrajo 3 veces con 60 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin agregado de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 4,9 g (18,7 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de

etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 6,51 g de la base bruta (100% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 5,0 g de 1-(3-clorofenil)-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato (70,1 % de la teoría), con un punto de fusión de 131 a 133°C.

Ejemplo 10

1-(4-dimetilaminofenil)-2-[dimetilaminofenilmetil]-ciclohexanol, clorhidrato

0,50 g (20,7 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 4,14 g (20,7 mmol) de 4-bromo-N,N-dimetilanilina, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a 55°C. 4,0 g (17,3 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de

acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 6,24 g de la base bruta (102% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. Del clorhidrato fue liberada la base con 30 ml de agua y 4 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), la que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,90 g de la base bruta (26,9 % de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,88 g de 1-(4-dimetilaminofenil)-2-[dimetilaminofenilmetil]ciclohexanol, clorhidrato (10,9 % de la teoría), con un punto de fusión de 124-125°C.

Ejemplo 11

1-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

2,61 g (13 mmol) de 4-bromo-1,2-metilendioxibenzol fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación se agregaron de a gotas 9,35 ml (15 mmol) de n-butil-litio (1,6 M en hexano) de modo que la

temperatura no superó -60°C. Se siguió agitando durante 30 minutos, y luego se agregaron de a gotas 3,0 g (13 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, con enfriamiento con baño de hielo y se calentó a RT dentro del período de 2 horas. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 70 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,67 g de la base bruta (102% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,05 g de 1-benzo[1,3]-dioxol-4-il-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (60,3 % de la teoría) con un punto de fusión de 209°C.

Ejemplo 12

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

2,82 g (13 mmol) de 3-bromoveratol fueron disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación se agregaron de a gotas 9,35 ml (15 mmol) de n-butil-litio (1,6

M en hexano) de modo que la temperatura no superó -60°C. Se siguió agitando durante 30 minutos, y luego se agregaron de a gotas 3,0 g (13 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano, con enfriamiento con baño de hielo y se calentó a RT dentro del período de 2 horas. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 70 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,09 g de la base bruta (106% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,73 g de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (70,8 % de la teoría) con un punto de fusión de 205-207°C.

Ejemplo 13

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,63 g (25,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 5,21 g (25,9 mmol) de bromuro de 3-metoxibencilo disueltos en 20 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez

finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 5,0 g (21,6 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 7,53 g de la base bruta (98,6% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 4,45 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato (52,8 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 160°C.

Ejemplo 14

1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

0,63 g (25,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 4,43 g (25,9 mmol) de bromuro de bencilo disueltos en 20 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 5,0 g

(21,6 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 6,84 g de la base bruta (97,9% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,61 g de 1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato, (20,7 % de la teoría), con un punto de fusión de 223-225°C.

Ejemplo 15

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil) ciclohexanol, clorhidrato

0,25 g (10,3 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,2 g (10,3 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzotrifloruro disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 1,80 g (8,57 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo

con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 40 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,9 g de la base bruta (126% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,14 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclohexanol, clorhidrato (63,7 % de la teoría), con un punto de fusión de 234-237°C.

Ejemplo 16

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometoxibencil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,10 g (4,2 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregó de a gotas 1,0 g (4,2 mmol) de 4-(trifluorometoxi)bencilbromuro disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 0,8 g (3,5 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron

disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,65 g de la base bruta (121% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,64 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometoxibencil)-ciclohexanol, clorhidrato (41,7 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 178°C.

Ejemplo 17

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-furano-3-ilciclohexanol, clorhidrato

1,0 g (6,8 mmol) de 3-bromofurano fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación se agregaron de a gotas 5,1 ml (8,1 mmol) de n-butil-litio (1,6 M en hexano) de modo que la temperatura no superó -60°C. Se siguió agitando durante 30 minutos, y luego se agregaron de a gotas 1,57 g (6,8 mmol) de la 2-

(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, con enfriamiento con baño de hielo, y se calentó a RT dentro del período de 2 horas. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,15 g de la base bruta (106% de la teoría), a partir de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 3 ml de hidróxido de sodio (32 % m), se liberó la base, se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,29 g de la base bruta (63,4% de la teoría), la que fue agregada a una columna de 4 x 30 cm llenada con silicagel. La elusión con éter diisopropílico / metanol 4,7:0,3 dio 0,33 g de base, de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,28 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-furano-3-ilciclohexanol, clorhidrato (12,4 % de la teoría). El producto se descompone

con calentamiento a partir de 130°C.

Ejemplo 18

1-butil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

2,43 g (7,2 mmol) de (1-bromonaftalin-2-iloxi)-terc.-butildimetilsilano fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y enfriados en un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación y nitrógeno se agregaron de a gotas 5,4 ml (8,6 mmol) de n-butil-litio (1,6 M en hexano) y se siguió agitando durante 30 minutos. Se agregaron de a gotas 2,7 g (7,2 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, y la masa de reacción es calentada a RT en un período de 2 horas. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,65 g de la base bruta (223% de la teoría), a la cual se agregaron 10 ml de n-hexano, 9 ml de metanol y 4,7 ml de ácido clorhídrico (2 N). La fase acuosa fue separada, el metanol fue separado por destilación en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)), la solución fue ajustada a pH alcalino (pH aproxim. 9) con solución de carbonato de sodio (1 M) y

extraída tres veces a RT con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,34 g de la base bruta (53,4% de la teoría), la que fue agregada a una columna de 3,5 x 15 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 2:3 dio 0,23 g de base, de la cual se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,13 g de 1-butil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (5,5 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 110°C.

Ejemplo 19

(-)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

y

(+)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,78 g (32,1 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 7,13 g (31,0 mmol) de 1-bromo-3,4-diclorobenzol disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 6,0 g (26,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron

disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 10,4 g de la base bruta (106% de la teoría).

1,96 g (5,2 mmol) de esta base fueron disueltos en 20 ml de 2-butanona, se agregaron 0,78 g de ácido L(+)-tartárico (5,2 mmol), se disolvió bajo calentamiento y se dejó en reposo durante 1 semana a 4°C, con lo cual se formó un precipitado blanco. Este precipitado fue separado por filtración, lavado varias veces con un poco de 2-butanona y éter, disuelto en 20 ml de agua, y con 2 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m) se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,69 (1,8 mmol) de la base bruta. La pureza óptica fue determinada con HPLC. La base bruta fue disuelta en hexano-isopropanol-dietilamina (990:10:1) (0,1 % vol.), se inyectaron 20 µl de la solución y

filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,33 g (0,87 mmol) de base bruta. La pureza óptica fue determinada como arriba indicado por medio de HPLC. El grado de pureza era 98,5 % ee. De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,12 g (0,29 mmol) de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (11,1 % de la teoría) con un valor rotatorio de $[\alpha]_D^{20}$ = +27,3 (C = 1,081 en metanol).

Ejemplo 20

4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol, clorhidrato

0,38 g (15,5 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 3,81 g (15,5 mmol) de 1-(4-bromofenoxi)-1-etoxietano disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado, se siguió agitando durante 1 hora a 55°C. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrófurano, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de

etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,25 g de la base bruta, la que fue disuelta en 20 ml de éter y se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico (1 N). La fase acuosa fue separada, y se agregó carbonato ácido de sodio hasta obtener un pH de aproximadamente 8. Se extrajo tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,96 g de la base bruta (46,3% de la teoría) de la cual se obtuvieron con 0,49 ml de ácido clorhídrico (32 % m) y 20 ml de acetona, 1,8 g del 4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol, clorhidrato (38,6 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 140°C.

Ejemplo 21

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-2-ilciclohexanol, clorhidrato

A 1,37 g (14,2 mmol) de cloruro de magnesio seco, disueltos en 35 ml de tetrahidrofurano, se agregaron bajo nitrógeno 1,0 g (25,9 mmol) de potasio y se calentó con agitación a 65°C. La suspensión fue calentada a reflujo durante 3 horas, se agregaron de a gotas 2,99 g (14,0 mmol) de 2-bromonaftalina, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano,

se siguió agitando durante 1,5 horas, se enfrió a RT, y a continuación se agregaron de a gotas 2,65 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, y se agitó durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 80 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,2 g de la base bruta (102% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 3 ml de hidróxido de sodio (32 % m), se liberó la base, se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). A partir de la base bruta se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,42 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-2-ilciclohexanol, clorhidrato (9,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 240°C.

Ejemplo 22

2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

N,N,N',N'-tetrametil-C-(4-trifluorometilfenil)metandiamina

A 55 g, (0,315 mol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído se agregaron, bajo agitación y enfriamiento en baño de hielo, 81 ml (0,632 mol) de solución de dimetilamina (40 % m en agua) y se siguió agitando durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 40 ml de solución saturada de carbonato de potasio y carbonato de potasio sólido, hasta obtener un pH de aproximadamente 9. Se extrajo tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre carbonato de potasio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). De este modo se obtuvieron 68,3 g de N,N,N',N'-tetrametil-C-(4-trifluorometilfenil)metandiamina (87,8 % de la teoría).

2a etapa

2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]ciclohexanona

63 g (256 mmol) de N,N,N',N'-tetrametil-C-(4-trifluorometilfenil)metandiamina de la etapa 1 fueron disueltos en 450 ml de éter y enfriados en baño de hielo a 0°C. Bajo nitrógeno se agregaron de a gotas 18,3 ml (256 mmol) de cloruro de acetilo y se agitó durante 15 horas a RT. La masa de reacción fue enfriada con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C, se agregaron de a gotas 38,7 g (256

mmol) de 1-(pirrolidinol)-1-ciclohexeno, disueltos en 300 ml de diclorometano, y la mezcla fue calentada a -30°C durante un período de 3 horas y dejada en reposo a esta temperatura durante 15 horas. Para la elaboración se agregaron 200 ml de ácido clorhídrico de concentración media y se siguió agitando durante 5 minutos. Las fases fueron separadas, y la solución acuosa fue extraída a RT con 150 ml de éter, se agregaron 400 ml de solución de amoníaco (5 % vol.) y se extrajo rápidamente tres veces con 400 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin agregado de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). De este modo se obtuvieron 63,1 g de la base bruta (82,4% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 51,4 g de la 2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]ciclohexanona (59,8 % de la teoría), con un punto de fusión de 139-140°C.

3a etapa

2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,29 g (12,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,42 g (12,0 mmol) de bromuro de 3-metoxibencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a

RT. 3,0 g (10,0 mmol) de la 2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con la etapa 2, fueron disueltos en 5 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,60 g de la base bruta (133% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,26 g de 2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato (70,9 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 133°C.

Ejemplo 23

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,99 g (15,6 mmol) de bromuro de 4-clorobencilo disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez

finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento con baño de hielo 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,48 g de la base bruta (96,5% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,74 g de 1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol, clorhidrato (34,0 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 208°C.

Ejemplo 24

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,85 g (15,6 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez

finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,50 g de la base bruta (79,0% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,75 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato (35,7 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 175°C.

Ejemplo 25

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,87 g (15,6 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez

finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,51 g de la base bruta (102% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,59 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato (52,8 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 203°C.

Ejemplo 26

1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 3,39 g (15,6 mmol) de 1-bromo-2,5-dimetoxibenzol disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió

suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1,5 horas a 65°C. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento con baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,17 g de la base bruta (108% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 4,43 g de 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (84,2 % de la teoría), con un punto de fusión mayor de 240°C.

Ejemplo 27

1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,79 g (15,6 mmol) de bromuro de 2-cloro-4-fluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente.

Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento con baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,52 g de la base bruta (92,8% de la teoría). La base bruta fue disuelta en 45 ml de 2-butanona y algo de acetato de etilo, se agregaron sucesivamente 0,11 ml (6,0 mmol) de agua y 1,52 ml (12,0 mmol) de clorotrimetilsilano, y la masa de reacción fue mantenida durante 15 horas a RT. Los solventes fueron separados por destilación en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)), el residuo fue tomado en 20 ml de éter, y el residuo sólido fue separado por filtración, lavado con pequeñas porciones de éter y secado al vacío de una bomba de aceite hasta constancia de peso. De este modo se obtuvieron 4,45 g de 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (83,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a

partir de 100°C.

Ejemplo 28

1-(4-terc.-butilbencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,33 g (13,5 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,46 g (13,5 mmol) de cloruro de 4-terc.-butilbencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,18 g de la base bruta (98,1% de la teoría). A partir de la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,16 g de 1-(4-terc.-butilbencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (46,2 % de la teoría), con un punto de fusión de

227-229°C.

Ejemplo 29

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,89 g (15,6 mmol) de bromuro de 3-fluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,59 g de la base bruta (104% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato fue liberada la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), la que fue extraída tres veces

con 40 ml de éter cada vez, y los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar(500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,42 g de la base bruta (77,2% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,72 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol, clorhidrato (55,5 % de la teoría), con un punto de fusión de 146-147°C.

Ejemplo 30

1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,0 ml (15,6 mmol) de cloruro de 2-clorobencilo disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento con baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los

extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,50 g de la base bruta (97,0% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato fue liberada la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), la que fue extraída tres veces con 40 ml de éter cada vez, y los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,90 g de la base bruta, que fue agregada a una columna de 3,5 x 15 cm, llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 2:5 dio 1,59 g de base, de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,75 g de 1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (34,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 130°C.

Ejemplo 31

1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[dimetilamino-(3-metoxi-fenil)metil]ciclohexanol, clorhidrato

2,61 g (13,0 mmol) de 4-bromo-1,2-metilendioxibenzol fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a

-70°C. Bajo agitación se agregaron de a gotas 7,9 ml (13,0 mmol) de n-butil-litio (1,6 M en hexano) de modo que la temperatura no superó los -60°C. Se siguió agitando durante 30 minutos, y luego se agregaron de a gotas 3,0 g (10,8 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanona fabricada de acuerdo con el Ejemplo 9, disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano, con enfriamiento con baño de hielo, y se calentó a RT dentro de un período de 2 horas. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,10 g de base bruta (98,8% de la teoría), de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,96 g de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanol, clorhidrato (43,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 109°C.

Ejemplo 32

1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,0 ml (15,6 mmol)

de cloruro de 3-clorobencilo disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento con baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,55 g de la base bruta (98,0% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato fue liberada la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), base que fue extraída tres veces con 40 ml de éter cada vez, y los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,87 g de la base bruta, a los cuales se agregaron 5 ml de acetato de etilo / n-hexano 2:5. El residuo insoluble fue separado por filtración y secado. Se obtuvieron 2,11 g de

base, de la cual se precipitaron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,68 g de 1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (32,8 % de la teoría), con un punto de fusión de 185-188°C.

Ejemplo 33

1-(2,4-diclorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 3,04 g (15,6 mmol) de cloruro de 2,4-diclorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento con baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento con baño de hielo, 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,14 g de base bruta (97,0% de la teoría), de la cual se precipitó, de acuerdo con el

Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato fue liberada la base con 20 ml de agua y 3 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), base que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, y los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,19 g de la base bruta, de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,45 g de 1-(2,4-diclorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (8,1 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 140°C.

Ejemplo 34

1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-fenoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanona

A 67 ml (66,6 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación 2,47 g (30,3 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 8,4 ml (60,5 mmol) de trietilamina y 8,4 ml (66,6 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 6,0 ml (30,3 mmol)

de 3-fenoxibenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 4,58 g (30,3 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 45 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 45 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 115 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 45 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. De este modo se obtuvieron 7,41 g de base bruta (75,7% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 4,83 g del clorhidrato de la 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-ciclohexanona (44,4 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-fenoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato

0,27 g (11,1 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,90 g (11,1 mmol) de bromuro de bencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado

el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 3,7 g (11,4 mmol) del clorhidrato de la 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), la que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 3,0 g (9,3 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,51 g de base bruta (91,1% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), base que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio

(500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,55 g de base bruta (65,9% de la teoría), los que fueron agregados a una columna de 5 x 33 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 1,92 g de base, a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,51 g de 1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-fenoxifenil)metil] ciclohexanol, clorhidrato (12,1 % de la teoría) con un punto de fusión de 189-190°C.

Ejemplo 35

1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato

0,32 g (13,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,22 g (13,0 mmol) de bromuro de bencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (10,8 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanona preparados de acuerdo con el Ejemplo 9 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos

fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,58 g de la base bruta (93,7% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), la que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 3,2 g de base bruta (76,2 % de la teoría), los que fueron agregados a una columna de 5 x 33 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / hexano 1:4 dio 1,92 g de base, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,60 g del 1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-metoxifenil)metil] ciclohexanol, clorhidrato (38,0 % de la teoría), con una gama de fusión de 101-115°C.

Ejemplo 36

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,33 g (13,5 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,62 g (13,5 mmol) de 3-clorometilbenzotrifluoruro disueltos en 10 ml de éter,

de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,60 g (11,2 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,49 g de base bruta (104% de la teoría), a partir de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), base que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,49 g de base bruta, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,80 g del 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)-

ciclohexanol, clorhidrato (37,4 % de la teoría), con un punto de fusión de 184-186°C.

Ejemplo 37

2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-1-(3-metoxibencil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,32 g (13,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,61 g (13,0 mmol) de bromuro de 3-metoxibencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,0 g (10,8 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanona preparados de acuerdo con el Ejemplo 9 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,87 g de la base bruta (101% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25

% vol.), la que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,34 g de base bruta (61,2% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,04 g del 2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-1-(3-metoxibencil)-ciclohexanol, clorhidrato (48,4 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 75°C.

Ejemplo 38

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-naftalin-2-il-ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 471 ml (469 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación 17,4 g (213 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 60 ml (427 mmol) de trietilamina y 60 ml (469 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 24 ml (213 mmol) de 2-clorobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 34 ml (213 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió

agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 300 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 300 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 770 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 300 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. De este modo se obtuvieron 38,3 g de base bruta (67,5% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 33,6 g del clorhidrato de la 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanona (52,0 % de la teoría).

2a etapa

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-naftalin-2-il-ciclohexanol, clorhidrato

0,27 g (11,1 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,32 g (11,1 mmol) de 2-bromonaftalina disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 3,0 g (11,2 mmol) del clorhidrato de la 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona obtenidos de

acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), base que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,50 g (9,3 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,05 g de base bruta (100% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), base que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,2 g de base bruta (60,0% de la teoría), los que fueron agregados a una columna de 3 x 26 cm llenada con silicagel. La elusión

dos veces con 125 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 300 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 125 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. De este modo se obtuvieron 26,6 g de base bruta (91% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 26,7 g del clorhidrato de la 2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona (81,8 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 3,5 g (10,4 mmol) del clorhidrato de la 2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 10 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados con el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 3,0 g (10,0 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 6,0 ml (12,0 mmol) de

cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,05 g de la base bruta (77,9% de la teoría), a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,88 g de 1-bencil-2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol, clorhidrato (67,1 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 200°C.

Ejemplo 40

2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-1-fenetil-ciclohexanol, clorhidrato

3,0 g (10,0 mmol) de la 2-[(3,4-diclorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 39 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 12,0 ml (12,0 mmol) de cloruro de fenetilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los

extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,88 g de la base bruta (95,5% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, después del agregado de 30 ml de n-hexano, un aceite. Después de la decantación de los solventes, el aceite fue agitado en 5 ml de agua y 20 ml de éter, el precipitado formado fue filtrado y secado. De este modo se obtuvieron 3,04 g de 2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-1-fenetil-ciclohexanol, clorhidrato (68,7 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 130°C.

Ejemplo 41

1-bencil-2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona

A 532 ml (532 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 19,7 g (242 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 67 ml (483 mmol) de trietilamina y 67 ml (532 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 30,0 g (242 mmol) de 4-fluorobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a

RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 36,6 g (242 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 300 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 250 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 750 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 350 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. De este modo se obtuvieron 51,0 g de base bruta (84,6% de la teoría). De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 41,7 g del clorhidrato de la 2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona (60,3 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 3,2 g (11,2 mmol) del clorhidrato de la 2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 10 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos

reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados con el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,69 g (10,8 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 6,5 ml (12,9 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,42 g de la base bruta (84,1% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.) la base, la que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,89 g de la base bruta (78,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,58 g del 1-bencil-2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanol,

de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 8,97 g de base bruta (79,1% de la teoría), a partir de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato fue liberada la base con 90 ml de agua y 15 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), la que fue extraída tres veces con 50 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados sin suministro de calor en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 7,05 g de la base bruta (62,1% de la teoría), a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a. etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 7,38 g del clorhidrato de la 2-[(3-clorofenil) dimetilamino-metil]ciclohexanona (57,2 % de la teoría).

2a etapa

2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]-1-fenilciclohexanol, clorhidrato

A partir de 2,5 g (8,27 mmol) del clorhidrato de 2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y

concentrados con el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,0 g (7,5 mmol) de esta base fueron disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 4,5 ml (9,0 mmol) de cloruro de fenilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,30 g de la base bruta (88,8% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,18 g del 2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]-1-fenilciclohexanol, clorhidrato (76,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 139°C.

Ejemplo 43

1-(2,4-diclorofenil)-2-(3-dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol, clorhidrato

0,76 g (31,2 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregó de a gotas una mezcla de 1,34 ml (15,6 mmol) de dibromoetano y 3,52 g de 1-bromo-2,4-diclorobenzol, disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se

425
1421

siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 3,0 g (15,6 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,92 g de la base bruta (100% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 40 ml de agua y 5 ml de solución de hidróxido de sodio (32 % m), base que fue extraída tres veces con 40 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,53 g de base bruta, los que fueron agregados a una columna de 3,5 x 30 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 2,74 g de base, a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,46 g de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(3-

dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol, clorhidrato (45,6 % de la teoría) con un punto de fusión de 192-195°C.

Ejemplo 44

1-bencil-2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

2,0 g (7,5 mmol) de la 2-[(3-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 42 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 4,5 ml (9,0 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,61 g de base bruta (97,0% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,24 g de 1-bencil-2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato (41,8% de la teoría), con un punto de fusión de 161-163°C.

Ejemplo 45

1-bencil-2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

0,27 g (11,3 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,93 g (11,3 mmol) de bromuro de bencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,5 g (9,4 mmol) de la 2-[(2-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 38 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,18 g de la base bruta (94,4% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), base que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,93 g de base bruta, los que fueron agregados a una columna de 3 x 25 cm llenada con

silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 0,92 g de base, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,43 g del 1-bencil-2-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato (11,5% de la teoría) con un punto de fusión de 170°C.

Ejemplo 46

1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(3,4-diclorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

0,24 g (9,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,81 g (9,9 mmol) de 4-terc.-butilbencilcloruro disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,48 g (8,3 mmol) de la 2-[(3,4-diclorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 39 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,69 g de base bruta (99,6%

de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,54 g de 1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol, clorhidrato (38,3 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 210°C.

Ejemplo 47

2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,29 g (12,1 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,35 g (12,1 mmol) de 3-clorobenzotrifluoruro disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,51 g (10,1 mmol) de la 2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 41 fueron disueltos en 5 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,15 g de base bruta (101%

de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,10 g de 2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)ciclohexanol, clorhidrato (69,1 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 210°C.

Ejemplo 48

2-(dimetilaminofenilmetil)biciclohexil-1-ol, clorhidrato

3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenil-metil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 7,8 ml (15,6 mmol) de cloruro de ciclohexilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,03 g de base bruta (98,5% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,22 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)biciclohexil-1-ol, clorhidrato (48,5 % de la teoría), con un punto de fusión de 222-223°C.

Ejemplo 49

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de tetrahidrofurano p.a. Se agregaron de a gotas 2,44 g (15,6 mmol) de 4-metoxibencilcloruro disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1,5 horas a 65°C. 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,26 g de la base bruta (93,0% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,87 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxibencil)ciclohexanol, clorhidrato (56,8 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 130°C.

Ejemplo 50

1-(2,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,29 g (11,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,47 g (11,9 mmol) de bromuro de 2,4-difluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,30 g (9,9 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,78 g de la base bruta (49,9% de la teoría). La solución acuosa se siguió extrayendo tres veces con 15 ml de éter cada vez y luego tres veces con 15 ml de diclorometano cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,31 g de la base bruta (36,7% de la teoría). A partir de las dos

concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,50 g de la base bruta (80,1% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,03 g de 1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(2-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclohexanol, clorhidrato (3,5 % de la teoría), con un punto de fusión mayor de 225°C.

Ejemplo 52

2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-fenetilciclohexanol, clorhidrato

2,0 g (6,2 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 34 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 7,4 ml (9,0 mmol) de cloruro de fenetilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,55 g de la base bruta (96,0% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml

de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), fue liberada la base, la que fue extraída tres veces con 10 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,51 g de la base bruta (56,8% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,31 g de 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-fenetilciclohexanol, clorhidrato (45,2% de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 120°C.

Ejemplo 53

2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,18 g (7,4 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,44 g (7,4 mmol) de 3-clorometilbenzotrifluoruro disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,0 g (6,2 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 34 fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de

cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,85 g de la base bruta (95,3% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 10 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,94 g de la base bruta (31,4% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,35 g de 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)ciclohexanol, clorhidrato (10,8 % de la teoría). Para la purificación, el clorhidrato fue agitado con 120 ml de ciclohexano a 50°C, enfriado en baño de hielo, se dejó decantar y el residuo fue secado. De este modo se obtuvieron 0,27 g del clorhidrato (8,4 % de la teoría).

Ejemplo 54

1-(2,5-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,29 g (11,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,47 g (11,9 mmol) de bromuro de 2,5-difluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,30 g (9,9 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,49 g de la base bruta (97,8% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 10 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,75 g de la base bruta (77,0% de la teoría), a partir de la cual

se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,21 g de 1-(2,5-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (56,4 % de la teoría), con un punto de fusión de 219-221°C.

Ejemplo 55

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,29 g (11,9 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,47 g (11,9 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,30 g (9,9 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,58 g de la base bruta (100% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a

etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 30 ml de agua y 10 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,31 g de la base bruta (64,7% de la teoría), a partir de la cual se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,0 g de 1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (51,0 % de la teoría), con un punto de fusión de 185-188°C.

Ejemplo 56

1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,38 g (15,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,79 g (15,6 mmol) de cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,00 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la

elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 30 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,92 g de la base bruta (101% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,28 g de 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (61,2 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 225°C.

Ejemplo 57

1-(2,3-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,41 g (16,8 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 3,47 g (16,8 mmol) de bromuro de 2,3-difluorobencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 3,23 g (14,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron

agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 5,13 g de la base bruta (102% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,67 g de 1-(2,3-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (30,0 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 140°C.

Ejemplo 58

1-bencil-2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 400 ml (407 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 15,1 g (185 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 52 ml (370 mmol) de trietilamina y 52 ml (407 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 26,0 g (185 mmol) de 4-clorobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo,

se agregaron 12,0 ml (185 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 280 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 280 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 700 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 280 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 16,2 g de base bruta (33,0% de la teoría), a partir de los cuales se precipitaron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 14,8 g del clorhidrato de la 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanona (57,2 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 2,5 g (8,27 mmol) del clorhidrato de 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos

reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 1,80 g (6,75 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 4,05 ml (8,13 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Se obtuvieron 2,30 g de base bruta (94,9 % de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,24 g del 1-bencil-2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato (46,7 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 130°C.

Ejemplo 59

1-dimetilamino-3-etil-2-metil-1,5-difenilpentan-3-ol, clorhidrato

1a etapa

1-(1-etilpropenil)pirrolidina

A 40 g (0,464 mol) de 3-pentanona, disueltos en 1600 ml de n-pentano, se agregaron de a gotas 99 g (1,39 mmol) de pirrolidina disuelta en 400 ml de n-pentanona, y la solución fue enfriada con un baño de hielo a 0°C. Dentro del período de 1 hora se agregaron de a gotas, a 0-10°C, 48,4 g (0,255 mol) de tetracloruro de titanio disueltos en 480 ml de n-pentano, se siguió agitando durante 2 horas a RT y se filtró

la suspensión. El filtrado fue concentrado en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) y se obtuvieron de este modo 44,3 g de 1-(1-etilpropenil) pirrolidina (68,6% de la teoría).

2a etapa

1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ona

A 700 ml (700 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación 25,9 g (318 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 89 ml (636 mmol) de trietilamina y 89 ml (700 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 33,8 g (318 mmol) de benzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 44,3 g (318 mmol) de 1-(1-etilpropenil)pirrolidina preparada en la etapa 1 y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 480 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 480 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 1200 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 480 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor.

Se obtuvieron 51,3 g de base bruta (73,6 % de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 26,5 g del clorhidrato de 1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ona (32,6 % de la teoría).

3a etapa

1-dimetilamino-3-etil-2-metil-1,5-difenilpentan-3-ol, clorhidrato

A partir de 2,5 g (9,77 mmol) del clorhidrato de la 1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ona obtenido de acuerdo con la etapa 2 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados con el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 1,90 g (8,7 mmol) de esta base fueron disueltos en 13 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo a 10,4 ml (10,4 mmol) de cloruro de fenetilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se

obtuvieron 1,96 g de la base bruta (69,6% de la teoría), a partir de la cual se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,72 g de base bruta, que fueron agregados sobre una columna de 3,5 x 25 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 0,41 g de base a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,19 g de 1-dimetilamino-3-etil-2-metil-1,5-difenilpentan-3-ol, clorhidrato (6,0 % de la teoría), con un punto de fusión de 63-66°C.

Ejemplo 60

1-(2-clorobencil)-2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol, clorhidrato

0,22 g (9,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,45 g (9,0 mmol) de cloruro de 2-clorobencilo disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a

RT. 2,00 g (7,5 mmol) de la 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 38 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,57 g de la base bruta (87,1% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,74 g de la base bruta, que fueron agregados a una columna de 3 x 15 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 0,60 g de base, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,42 g de 1-(2-clorobencil)-2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-

de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 7,37 g de base bruta (73,3% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,48 g del clorhidrato de la 2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanona (57,6 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 2,0 g (5,77 mmol) del clorhidrato de la 2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona, obtenido de acuerdo con la etapa 1, se liberó la base con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados con el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 1,70 g (5,5 mmol) de esta base fueron disueltos en 8,5 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 3,3 ml (6,6 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron con enfriamiento en baño de hielo 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos

orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,91 g de la base bruta (86,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,66 g de 1-bencil-2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol, clorhidrato (35,9 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 151°C.

Ejemplo 62

2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol, clorhidrato

0,22 g (9,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,03 g (9,0 mmol) de 4-bromobenzotrifluoruro disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,00 g (7,5 mmol) de la 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 58 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los

extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,65 g de la base bruta (85,4% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,50 g de la base bruta (16,2% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,20 g de 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexanol, clorhidrato (6,0 % de la teoría), con un punto de fusión mayor de 240°C.

Ejemplo 63

2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol, clorhidrato

0,22 g (9,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,76 g (9,0 mmol) de 3-clorometilbenzotrifluoruro disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a

RT. 2,00 g (7,5 mmol) de la 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 58 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,46 g de la base bruta (45,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 15 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,33 g de la base bruta (10,3% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,12 g de 2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol, clorhidrato (3,6 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 115°C.

Ejemplo 64

1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)-metil]ciclohexanol, clorhidrato

0,15 g (6,3 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,15 g (6,3 mmol) de cloruro de 4-terc.-butilbencilo disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 1,70 g (5,3 mmol) de la 2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 34 fueron disueltos en 5 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,01 g de la base bruta (68,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 15 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron

secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,70 g de la base bruta, que fueron agregados a una columna de 3 x 15 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 0,40 g de base, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,22 g de 1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-ciclohexanol, clorhidrato (8,2 % de la teoría), con un punto de fusión de 192-195°C. El producto se descompone con calentamiento a partir de 92°C.

Ejemplo 65

4-{dimetilamino-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexil]metil}benzonitrilo, clorhidrato

1a etapa

4-[dimetilamino-(2-oxociclohexil)metil]benzonitrilo

A 75 ml (75 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 2,8 g (34,3 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 9,6 ml (68,6 mmol) de trietilamina y 9,5 ml (75,5 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 4,50 g (34,3 mmol) de 4-cianobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo,

se agregaron 5,5 ml (34,3 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración, se agregaron a la masa de reacción con enfriamiento con baño de hielo 50 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 50 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 130 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 50 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 8,2 g de la base bruta (93% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,75 g del clorhidrato de 4-[dimetilamino-(2-oxociclohexil)metil]-benzonitrilo (67,2 % de la teoría).

2a etapa

4-{dimetilamino-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexil]metil}benzonitrilo, clorhidrato

0,34 g (14,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 3,16 g (14,0 mmol) de 4-bromobenzotrifluoruro disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. A partir de 3,5 g (12,0 mmol) del clorhidrato de 4-

[dimetilamino-(2-oxociclohexil)metil]benzonitrilo obtenido de acuerdo con la etapa 1, con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, la que fue extraída tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 3,0 g (11,7 mmol) de esta base, disueltos en 10 ml de éter, fueron agregados de a gotas, con enfriamiento en baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,52 g de la base bruta (74,7% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,17 g de 4-{dimetilamino-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenil)ciclohexil]metil}benzonitrilo, clorhidrato (3,3 % de la teoría) con un punto de fusión mayor de 250°C.

Ejemplo 66

2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenilciclohexanol,

clorhidrato

1a etapa

2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanona

A 183 ml (183 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 6,79 g (83,2 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 23 ml (166 mmol) de trietilamina y 23 ml (183 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 10,0 g (83,2 mmol) de 2-tolualdehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 13,4 ml (83,2 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 125 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 125 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 310 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 125 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 11,8 g de base bruta (57,8% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo

1 (2a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 10,4 g del clorhidrato de la 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanona (44,4 % de la teoría).

2a etapa

2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenilciclohexanol, clorhidrato

A partir de 3,0 g (10,6 mmol) del clorhidrato de la 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,50 g (10,2 mmol) de esta base fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 6,1 ml (12,2 mmol) de cloruro de fenilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,12 g de la base bruta (94,5% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con

el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,97 g de 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenilciclohexanol, clorhidrato (53,7 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 137°C.

Ejemplo 67

1-bencil-2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

2,0 g (7,5 mmol) de la 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 66 fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 6,1 ml (12,2 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 158 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 10 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,39 g de base bruta (98,5% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,83 g de 1-bencil-2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (21,8 % de la teoría), con un punto de fusión de 180-183°C.

Ejemplo 68

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol, clorhidrato

0,32 g (13,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,58 g (13,0 mmol) de 1-bromo-3-fenilpropano disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,50 g (10,8 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento en baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,73 g de la base bruta (98,2% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,92 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fenilpropil)-ciclohexanol, clorhidrato (67,7 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 90°C.

Ejemplo 69

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-[2-(4-fluorofenil)-

etil]ciclohexanol, clorhidrato

0,22 g (9,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 5 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 1,83 g (9,0 mmol) de 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenzol disueltos en 5 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,00 g (7,5 mmol) de la 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 38 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento en baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,85 g de base bruta (97,2% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,74 g de 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol, clorhidrato (54,1 % de la teoría). El producto se descompone con calentamiento a partir de 170°C.

Ejemplo 70

2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]ciclohexanona

A 118 ml (118 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 4,36 g (53,5 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 15 ml (107 mmol) de trietilamina y 15 ml (118 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 6,0 g (53,5 mmol) de tiofen-2-carboxaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 8,6 ml (53,5 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 80 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 80 ml de éter cada vez, y se ajustó el pH con 200 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 80 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 8,09 g de la base bruta de la 2-

(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)-ciclohexanona (63,7 % de la teoría).

2a etapa

2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,31 g (12,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,46 g (12,6 mmol) de 3-clorometilbenzotrifluoruro disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,50 g (10,5 mmol) de la 2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con la etapa 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento en baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,33 g de la base bruta (79,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvo, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato, con 20 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se liberó la base, se

extrajo tres veces con 20 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,63 g de la base bruta (15,0% de la teoría) a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,39 g de 2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol, clorhidrato (8,5 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 98°C.

Ejemplo 71

Metil-4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]-benzoato, clorhidrato

A 2,72 g (10,4 mmol) de 4-iodobenzoato de metilo, disueltos en 20 ml de éter y enfriados a -40°C con un baño de hielo seco / isopropanol, se agregaron de a gotas 5,6 ml (10,4 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en éter) y se siguió agitando durante 1 hora. 2,0 g (8,65 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas a -40°C al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento en baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y

concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 13,19 g de la base bruta (100% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 3,49 g de metil-4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil] benzoato, clorhidrato (57,3 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 140°C.

Ejemplo 72

1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

1-(4-fenilciclohex-1-enil)pirrolidina

A 30,0 g (0,172 mol) de 4-fenilciclohexanona, disueltos en 860 ml de n-hexano, se agregaron de a gotas 36,8 g (0,517 mol) de pirrolidina disueltos en 170 ml de n-hexano, y la solución fue enfriada con un baño de hielo a 0°C. Dentro del período de 1 hora se agregaron de a gotas, a 0-10°C, 18,0 g (0,095 mol) de tetracloruro de titanio, disueltos en 140 ml de n-hexano, se siguió agitando durante 2 horas a RT y se filtró la suspensión. El filtrado fue concentrado en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) y el aceite residual fue destilado para la purificación a una presión menor de 1 mbar (10hPa); la fracción principal hirvió a 135°C. Se obtuvieron mbar; la fracción principal hirvió a 135°C. Se obtuvieron 22,2 g del producto bruto, a los cuales, debido a la reacción incompleta, se agregaron nuevamente en frío 27,2 g (0,379

orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 6,77 g de base bruta (83,5% de la teoría), a partir del los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 5,95 g del clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanona (65,5 % de la teoría).

3a etapa

1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanol, clorhidrato

A partir de 2,5 g (7,27 mmol) del clorhidrato de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanona, obtenido de acuerdo con la etapa 2, se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,00 g (6,51 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 3,9 ml (7,8 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres

465
461

veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,12 g de la base bruta (84,6% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,67 g de 1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanol, clorhidrato (60,7 % de la teoría), con un punto de fusión mayor de 240°C.

Ejemplo 73

1-(4-bromofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

2,78 g (9,8 mmol) de 1-bromo-4-iodobenzol fueron disueltos en 10 ml de éter, enfriados a -10°C en baño de hielo (metanol/hielo), y se agregaron de a gotas 5,45 ml (10,1 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 1 hora, se agregaron de a gotas, a 0°C, 2,5 g (10,8 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 30 ml de éter, y se agitó durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento en baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 40 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el

evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 4,13 g de base bruta (98,4% de la teoría), a partir de los cuales fue precipitado, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, un clorhidrato. A partir del clorhidrato se liberó la base con 25 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 25 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,07 g de la base bruta (54,4% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,01 g de 1-(4-bromofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (43,8 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 165°C.

Ejemplo 74

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-1-ilciclohexanol, clorhidrato

0,824 g (3,24 mmol) de 1-iodonaftalina fueron disueltos en 2 ml de éter, enfriados a -10°C, y se agregaron de a gotas 1,62 ml (3,24 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 1 hora, se agregaron de a gotas, a 0°C, 0,50 g (2,16 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 2 ml de éter, y se agitó

467
463

durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 2 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento en baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 5 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 1,00 g de base bruta (129% de la teoría), a partir del cual fueron obtenidos, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,23 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-1-ilciclohexanol, clorhidrato (17,9 % de la teoría), con un punto de fusión mayor de 250°C.

Ejemplo 75

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-metilsulfanilfenil)-ciclohexanol, clorhidrato

0,811 g (3,24 mmol) de 2-metilmercaptoiodobenzol fueron disueltos en 2 ml de éter, enfriados a -10°C, y se agregaron de a gotas 1,62 ml (3,24 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 1 hora, se agregaron de a gotas, a 0°C, 0,50 g (2,16 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, disueltos en 2 ml de éter, y se agitó durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 2 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento en baño de hielo, y se

extrajo tres veces a RT con 5 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 0,84 g de base bruta (109% de la teoría), a partir de los cuales fueron obtenidos, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,483 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol, clorhidrato (38,0 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 230°C.

Ejemplo 76

1-bencil-2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanona

A 520 ml (520 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 19,3 g (237 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 66 ml (474 mmol) de trietilamina y 66 ml (521 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 37,0 g (237 mmol) de 2-naftaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 38 ml (237 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y

se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 350 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 350 ml de éter cada vez, y se ajustó el pH con 890 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 350 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 54,7 g de base bruta (82,1% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 50,8 g del clorhidrato de 2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)-ciclohexanona (67,5 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 3,0 g (9,44 mmol) del clorhidrato de la 2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanona, obtenido de acuerdo con la etapa 1, se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de

calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,5 g (8,9 mmol) de esta base fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas con enfriamiento de baño de hielo a 5,3 ml (10,7 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,17 g de la base bruta (99,2% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,4 g de 1-bencil-2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (68,1 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 180°C.

Ejemplo 77

1-bencil-2-(dimetilaminopentafluorofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

1a etapa

2-(dimetilaminopentafluorofenilmetil)ciclohexanona

A 280 ml (280 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados con un baño de hielo a 0°C, se agregaron de a gotas bajo agitación, 10,4 g (128 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 35,5 ml

(255 mmol) de trietilamina y 35,5 ml (280 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 25,0 g (128 mmol) de pentafluorbenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 20,5 ml (128 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno, y se siguió agitando durante 2 horas a RT. Para la elaboración se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento con baño de hielo, 190 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 190 ml de éter cada vez, y se ajustó el pH con 480 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 190 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 30,2 g de base bruta (73,7% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 14,7 g del clorhidrato de 2-(dimetilaminopentafluorofenilmetil)-ciclohexanona (32,3 % de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-(dimetilaminopentafluorofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 3,0 g (8,39 mmol) del clorhidrato de la 2-

(dimetilaminopentafluorofenilmetil)ciclohexanona obtenido de acuerdo con la etapa 1 se liberó la base con 30 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,5 g (7,8 mmol) de esta base fueron disueltos en 12 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 4,7 ml (9,3 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,46 g de la base bruta (76,4 % de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,68 g de 1-bencil-2-(dimetilaminopentafluorofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (19,4 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 100°C.

Ejemplo 78

1-bencil-2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanol,

clorhidrato

1a etapa

2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanona

10 g (47,7 mmol) de cloruro de 1-bencilidenpiperidinio fueron disueltos en 10 ml de diclorometano y enfriados a -70°C en baño de isopropanol / hielo seco. Se agregaron 7,21 g (47,7 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se siguió agitando durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron a la masa de reacción, con enfriamiento de hielo, 70 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 70 ml de éter cada vez, y se ajustó el pH con 180 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres veces con 70 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)) sin suministro de calor. Se obtuvieron 8,73 g de base bruta (67,5 % de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (2a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,3 g del clorhidrato de 2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanona (42,9% de la teoría).

2a etapa

1-bencil-2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanol, clorhidrato

A partir de 2,5 g (8,12 mmol) del clorhidrato de la 2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanona, obtenido de acuerdo con la etapa 1, se liberó la base con 25 ml de agua y 5 ml de solución de amoníaco (25 % vol.), se extrajo tres veces con 30 ml de éter cada vez, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio sin suministro de calor (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). 2,00 g (7,4 mmol) de esta base fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 4,4 ml (8,8 mmol) de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron, con enfriamiento en baño de hielo, 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 2,29 g de la base bruta (85,4% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,05 g de 1-bencil-2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (35,7 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 218°C.

Ejemplo 79

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometilfenil)-

ciclohexanol, clorhidrato

0,76 g (31,0 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 15 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 4,46 ml (31,0 mmol) de 4-bromobenzotrifluoruro disueltos en 15 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 6,0 g (26,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron disueltos en 15 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento en baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 50 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 8,49 g de base bruta (86,7% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 6,62 g de 2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexanol, clorhidrato (61,7 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 170°C.

Ejemplo 80

3-(4-terc.-butilbencil)-1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-

3-ol, clorhidrato

0,33 g (13,7 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en 10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,50 g (13,7 mmol) de cloruro de 4-terc.-butilbencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,60 g (11,2 mmol) de la 1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ona preparada de acuerdo con el Ejemplo 59 fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas, con enfriamiento en baño de hielo, al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,93 g de la base bruta (93,8% de la teoría), que fueron agregados a una columna de 3,5 x 30 cm llenada con silicagel. La elusión con acetato de etilo / hexano 1:4 dio 0,59 g de base, a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,26 g de 3-(4-terc.-butilbencil)-1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ol, clorhidrato (5,6 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 91°C.

477
473

Ejemplo 81

2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenetilciclohexanol, clorhidrato

2,50 g (9,3 mmol) de la 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 66 fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, agregados de a gotas, con enfriamiento de baño de hielo, a 12,2 ml (12,2 mmol) de cloruro de fenetilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano) y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración se agregaron 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 15 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,32 g de base bruta (92,7% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,09 g de 2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenetilciclohexanol, clorhidrato (52,9 % de la teoría), con un punto de fusión de 187°C.

Ejemplo 82

1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-ciclohexanol, clorhidrato

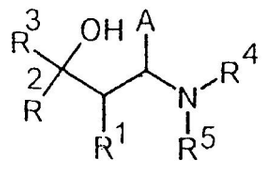
0,31 g (12,6 mmol) de virutas de magnesio se agitaron en

10 ml de éter p.a. Se agregaron de a gotas 2,30 g (12,6 mmol) de bromuro de 4-terc.-butilbencilo disueltos en 10 ml de éter, de modo que la mezcla de reacción hirvió suavemente. Una vez finalizado el agregado se siguió agitando durante 1 hora a RT. 2,50 g (10,5 mmol) de la 2-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclohexanona, preparada de acuerdo con el Ejemplo 70, fueron disueltos en 10 ml de éter, agregados de a gotas con enfriamiento en baño de hielo al reactivo de Grignard y agitados durante 15 horas a RT. Para la elaboración fueron agregados 15 ml de solución saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo tres veces a RT con 20 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en el evaporador rotatorio (500 mbar (500 hPa) a 10 mbar (10hPa)). Se obtuvieron 3,69 g de la base bruta (90,7% de la teoría), a partir de los cuales se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 1,16 g de 1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil] ciclohexanol, clorhidrato (26,2 % de la teoría). El producto se descompone a partir de 210°C.

479
475

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol, caracterizados por la fórmula general I,

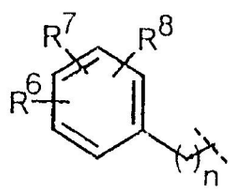


I

en la cual

R^1, R^2 representan, independientemente entre sí, alquilo C_{1-6}, ó R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, que también puede estar sustituido con fenilo,

R^3 representa alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, un radical arilo que también puede contener un o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que está sustituído con los radicales R^6 a R^8 o un radical alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII,



n = 1, 2 ó 3

XII,

R^4, R^5 representan, independientemente entre sí, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, bencilo, fenetilo, o R^4 y R^5 conjuntamente forman un anillo $(CH_2)_{3-6}$ o un anillo $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

R^6 a R^8 representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OH, OCF_3, OR^{14}, $NR^{15}R^{16}$, SR^{14}, fenilo, SO_2CH_3, SO_2CF_3, alquilo C_{1-6}, CN, $COOR^{14}$,

$CONR^{15}R^{16}$, ó R^6 y R^7 forman conjuntamente un anillo OCH_2O, OCH_2CH_2O, CH=CHO, $CH=C(CH_3)O$ ó $(CH_2)_4$, en los cuales

R^{14} representa alquilo C_{1-6}, fenilo, bencilo, fenetilo y

R^{15}, R^{16} representan, independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6}, fenilo, bencilo, fenetilo, y

A representa un radical arilo, que también puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar mono o polisustituido con radicales R^9 a R^{13},

R^9 a R^{13} representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OCF_3, OR^{14}, SR^{14}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, alquilo C_{1-6}, fenilo, CN, $COOR^{14}$, NO_2 ó R^9 y R^{10} o R^{10} y R^{11} conjuntamente forman un anillo OCH_2O, o OCH_2CH_2O

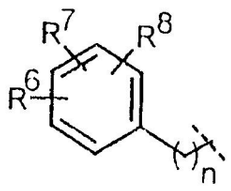
y sus diastereómeros o enantiómeros en la forma de sus bases o sales fisiológicamente tolerables, exceptuándose 1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, sus diastereómeros y sus enantiómeros en la forma de sus bases y su producto de reacción con ioduro de metilo.

2. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, el que puede estar sustituido por fenilo, y R^3 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo $(CH_2)_4$, el que puede estar sustituido por fenilo, y

R^3 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII,



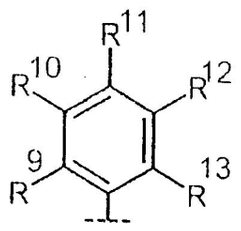
n = 1,2 ó 3

XII,

y R^1, R^2, R^4 a R^8 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un radical arilo que también puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y los sustituyentes R^6 a R^8 , y R^1, R^2, R^4 a R^8 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque A representa un radical del grupo de fenilos sustituidos de fórmula XI



XI,

en la cual

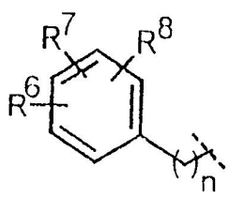
R^9 a R^{13} representan, independientemente entre sí, H,

F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, alquilo C_{1-6}, fenilo, CN, $COOR^{14}$, NO_2, ó R^9 y R^{10} ó R^{10} y R^{11} forman conjuntamente un anillo OCH_2O ó OCH_2CH_2O,

R^{14} representa alquilo C_{1-6}, fenilo, bencilo, fenetilo

ó A representa un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13} o un radical furano no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, y R^1 a R^5 tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, el que puede estar sustituido por fenilo, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de Fórmula XII,



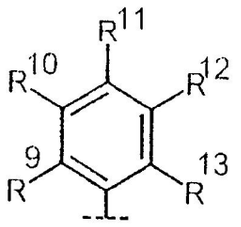
n = 1,2 ó 3

XII,

y R^4 a R^8 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

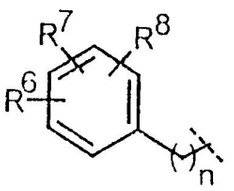
8. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, el que puede estar sustituido con fenilo, R^3 representa un radical arilo que puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustituyentes R^6 a R^8, y R^4 a R^8 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

9. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, el que puede estar sustituido por fenilo, A representa un radical del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI



XI,

ó un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13} ó un radical furano no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo de Fórmula XII,

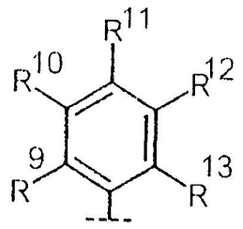


n=1,2 o 3

XII,

y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

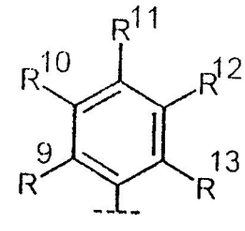
10. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, el que puede estar sustituido por fenilo, A representa un radical del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI



XI,

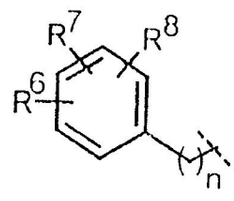
ó un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13} ó un radical furano no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un radical arilo que puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustituyentes R^6 a R^8, y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

11. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI



XI,

ó un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de Fórmula XII,



n=1, 2 o 3

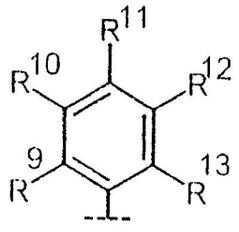
XII,

y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la

485
481

definición de la reivindicación 1.

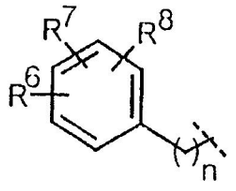
12. Derivados de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI



XI,

ó un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un radical arilo que puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustituyentes R^6 a R^8, y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la definición de la reivindicación 1.

13. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical tiofeno no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de la Fórmula XII,



n=1,2 o 3

XII,

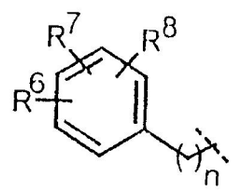
y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la

486
482

definición de la reivindicación 1.

14. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical tiofeno no sustituido o sustituido, con radicales R^9 a R^{13} , R^3 representa un radical arilo que puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustituyentes R^6 a R^8, y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la definición de la reivindicación 1.

15. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical furano no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de la Fórmula XII,



n=1,2 0 3

XII,

y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la definición de la reivindicación 1.

16. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un radical furano no sustituido o sustituido con radicales R^9 a R^{13}, R^3 representa un radical arilo que puede contener uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustituyentes R^6 a R^8, y R^4 a R^{13} tienen el significado de acuerdo con la definición

de la reivindicación 1.

17. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por ser

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

3-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-clorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-p-tolilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(3-clorofenil)-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-dimetilaminofenil)-2-[dimetilaminofenilmetil]ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil) ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometoxibencil)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-furano-3-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-butil-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

(+)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

(-)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]fenol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-2-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)metil]-1-(3-metoxi-bencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol y

el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(4-terc.-butilbencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(3-clorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2,4-diclorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[dimetilaminofenil-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-[dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]-1-(3-metoxibencil)-

490
486

ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-naftalin-2-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-1-fenetilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2,4-diclorofenil)-2-(3-dimetilaminofenilmetil)-1-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)biciclohexil-1-ol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxibencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(2,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(2-

491
487

clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-fenetilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(2,5-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(3,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(2,3-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-dimetilamino-3-etil-2-metil-1,5-difenilpentan-3-ol y el clorhidrato correspondiente,

1-(2-clorobencil)-2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(3-trifluorometil-

bencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

4-{dimetilamino-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenil)ciclohexil]metil}benzonitrilo y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-(dimetilamino-o-tolilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-1-(3-trifluorometilbencil)-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

Metil-4-[2-(dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]-benzoato y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-bromofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-1-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-bencil-2-(dimetilaminonaftalin-2-ilmetil)ciclohexanol y

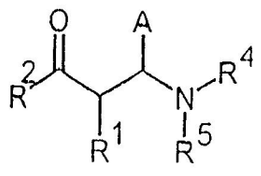
el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-(dimetilaminopentaflurofenilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-bencil-2-(fenilpiperidin-1-ilmetil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
3-(4-terc.-butilbencil)-1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ol y el clorhidrato correspondiente,
2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenetilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente.

18. Un medicamento, caracterizado por comprender como sustancia activa al menos un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

19. Un medicamento, caracterizado por comprender como sustancia activa una mezcla de los enantiómeros de un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, estando presentes los dos enantiómeros en cantidades no equimolares, y en caso dado otras sustancias activas.

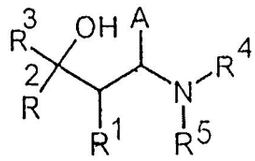
20. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque uno de los enantiómeros está presente en la mezcla de enantiómeros en una proporción relativa entre 5 y 45 por ciento en masa.

21. Un procedimiento para la fabricación de un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque una base de Mannich de Fórmula General II



II

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto organometálico R^3Y en donde Y significa MgCl, MgBr, MgI o Li y R^3 tiene el significado de acuerdo con la reivindicación 1, para formar un alcohol de la Fórmula General I



I

en la cual R^1 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la Fórmula I.

22. Procedimiento para la preparación de un medicamento para combatir dolor caracterizado porque se utiliza al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

23. Procedimiento de acuerdo con las reivindicación 22, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolores neuropáticos.

24. Procedimiento de acuerdo con las reivindicación 22, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolores crónicos.

25. Procedimiento para la fabricación de un medicamento con un efecto de anestésico local, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

26. Procedimiento para la fabricación de un medicamento con un efecto antirrítmico, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

27. Procedimiento para la fabricación de un medicamento con un efecto antiemérico, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

28. Procedimiento para la fabricación de un medicamento con un efecto nootrópico (neurotrópico), caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

29. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

30. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

31. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diarrea, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

32. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento antipruriginoso, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

33. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

34. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de drogas, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

35. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de medicamentos, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

36. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

37. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresiones, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

38. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el aumento de la libido, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

39. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para el aumento del estado de vigilia, caracterizado por usar al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17.

Industria y Comercio

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 498

Radicación no 00-24762

Concepto Técnico no 382 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/13//31/075

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X] NO [ ] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).

SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).

SI [X] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)

SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [X] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [X] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).

SI [ ] NO [X] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).

SI [X] NO [ ] La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Se anexan nuevas pagmas del capítulo descriptivo 35, 37-61, 63-90, 92-107, 109-122, 124-140, 142-175 folios 364-476, se adjuye nuevas reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 8-16 folios 479-487 18, 19, 22-39 folios 493-497 se anexa artes finales folio 360, Tarjeta de archivo de Propietarios folio 361, Tarjeta de Archivo temático folio 362 y Extracto para publicación folio 363.

Las nuevas pagmas del capítulo descriptivo y reivindicatorio, reemplazan las originalmente presentadas.

EXAMINADOR TÉCNICO 202038

Bogotá D. C., Marzo 08/02

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-234
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe Bogotá D.C. - Colombia

495

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio ~~499~~

2002-05-30
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-24762**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**543**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 17 MAY. 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 24-01-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 516 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-05-02 . El término hábil señalado por la ley expiró el 29-08-02 y SI__NO_X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

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