00-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTA

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24762

54. **TÍTULO** "Derivados de 3- Amino - 3 Arilpropan-1-ol-i ; su preparación y uso"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/13 // 31/095

71. **SOLICITANTE** Grunenthal, Gmbh

DOMICILIO Aachen, Alemania

74. **APODERADO** José Antonio Lloreda T.P. 10789, Código # 230

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 05 - ABRIL - 2000.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24762

54. **TITULO** "DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPAN--1--OL; SU PREPARACION Y USO"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/13 // 31/075

71. **SOLICITANTE** GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 23¿

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** - 5 ABR. 2000

102055

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITU
PENT
PENC

SUPERINDUSTRIA Y (- :RCIO
Radicacion : 00024762 Folios: 181
Fecha (AMD): 2000-04-05 16:06:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 24762

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **GRÜNENTHAL GmbH** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado:

Dirección: Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad: Aachen Teléfono 59 82 4024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Dr. Bernd Sundermann, Dr. Hagen-Heinrich Hennies, Dr. Babette-Yvonne Kögel y Dr. Helmut Buschmann

Identificación:

Dirección: Oppenhoffallee 83-85, D-52066 Aachen; Eicherscheid 56, D-52152 Simmerath; Am Daens 28, D-52379 Langerwehe-Hamich y Austrasse 2, D-52066 Aachen, Alemania

Ciudad: Aachen; Simmerath y Langerwehe-Hamich Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPAN-1-OL, SU PREPARACIÓN Y USO"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** ☐ **UNIONISTA** ☒

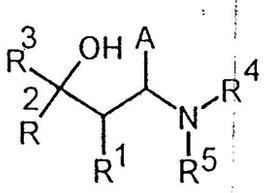
(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
DE	07-04-99	19915601.8

Para Publicar a los ☐ **6 meses** ☐ **12 meses** ☐ **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



I

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

La invención también se refiere a la fabricación de dichos derivados y a su uso como medicamentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

21

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024762 00000000 Folios: 181
Fecha (AMD): 2000-04-05 16:06:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,986
FECHA : MARZO 27 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000341	7,446,400.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París -—el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

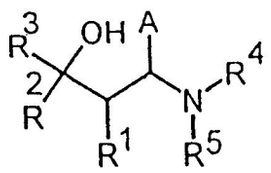
El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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



I

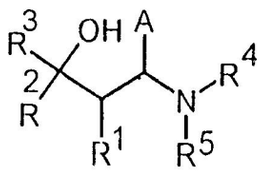
en la cual R^1 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

La invención también se refiere a la fabricación de dichos derivados y a su uso como medicamentos.

6

Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol, su preparación y uso

La invención se refiere a 3-amino-3-arilpropan-1-oles de la fórmula general I,

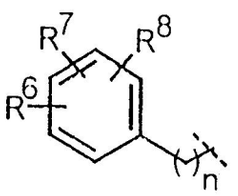


I

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}, arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, o un 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, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$, o 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 donde

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 resto arilo, que en caso dado presenta heteroátomos en el sistema anular y/o puede estar sustituido,

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, y la fabricación y el uso de los compuestos mencionados como medicamentos.

El tratamiento de estados dolorosos crónicos y no crónicos tiene una gran importancia en la medicina, pues el dolor pertenece a los síntomas básicos de la práctica clínica. Actualmente existe una necesidad universal de agentes adicionales para la terapia del dolor, de naturaleza no exclusivamente opioide, pero de buena eficacia. La necesidad urgente por un tratamiento que cumpla con las exigencias del paciente y que esté dirigido a estados

dolorosos crónicos y no crónicos, bajo lo cual se entiende el tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, está documentado por el gran número de trabajos científicos que aparecieron últimamente en el campo de la analgesia aplicada o la investigación básica de la nocicepción (estímulo que produce dolor).

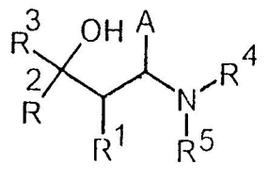
Los opiodes clásicos, como por ejemplo la morfina, tienen buena eficacia en la terapia de dolores fuertes y extremadamente fuertes. Su uso, sin embargo, está limitado por las acciones secundarias conocidas, por ejemplo, depresión respiratoria, vómito, sedación, constipación, manía, desarrollo de dependencia y tolerancia. Estos opioides, por lo tanto, sólo pueden ser administrados bajo medidas especiales de precaución como, por ejemplo, recetas especiales para una administración durante un período prolongado o en dosis elevadas (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Además son menos eficaces con algunos estados de dolor, especialmente con dolores neuropáticos.

El problema básico de la invención era encontrar una nueva clase estructural de sustancias de actividad analgésica que sean apropiadas para la terapia del dolor. Otros problemas a resolver eran encontrar sustancias activas que también sean apropiadas para la utilización como anestésicos locales y/o antiarrítmicos y/o antieméticos y/o nootrópicos

(neurotrópicos) y/o para el tratamiento/terapia de enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia de la orina y/o diarrea y/o prurito y/o dependencia del alcohol y/o dependencia de drogas y/o dependencia de medicamentos y/o inflamaciones. Generalmente las sustancias también son apropiadas para el tratamiento de depresiones y/o para el aumento de la vigilia y/o el aumento de la libido.

Se encontró, que la clase de compuestos de fórmula general I se distingue por una marcada actividad analgésica. Además, los compuestos de fórmula general I muestran una afinidad nítida para el sitio de enlace 2 del canal de sodio (enlace BTX), para el sitio de enlace de benzotiazepina y de fenilalcamina del canal de calcio tipo L (enlace de Diltiazem y Verapamil) e inhiben la reabsorción de noradrenalina sinaptosomal (inhibición del uptake de la NA). De este modo, la clase de compuestos de fórmula general I también es apropiada para ser utilizada como anestésico local y/o antiarrítmico y/o antiemético y/o nootrópico (neurotrópico) y/o para el tratamiento/terapia de enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia de la orina y/o diarrea y/o prurito y/o dependencia del alcohol y/o dependencia de drogas y/o dependencia de medicamentos y/o inflamaciones. Generalmente la clase de compuestos de fórmula general I también es apropiada para el aumento de la vigilia y/o el aumento de la libido y/o para el tratamiento de depresiones.

Por lo tanto, la invención se refiere a 3-amino-3-arilpropan-1-oles de fórmula general I



I

en la cual los restos R^1 a R^5 y A tienen el significado arriba indicado,

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

Compuestos preferidos son:

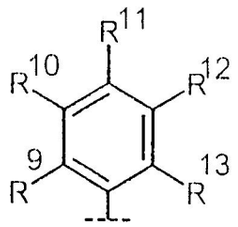
compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, especialmente un anillo $(CH_2)_4$, que en caso dado está sustituido por fenilo, teniendo R^3 a R^5 y A el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII, teniendo R^1, R^2, R^4 y R^5 y A el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^3

representa un resto arilo, en caso dado con heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, teniendo R^1, R^2, R^4 y R^5 y A el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde A representa un resto del grupo formado por fenilos sustituidos de fórmula XI



XI,

en donde

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, o 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

o A representa un resto tiofeno no sustituido o sustituido o un resto furano no sustituido o sustituido, teniendo los restos R^1 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I.

Además son preferidos los compuestos de la fórmula general I, en la cual R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, especialmente un anillo $(CH_2)_4$, que en caso dado está sustituido con fenilo, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo de fórmula XII, teniendo R^4 a R^5 y A el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, especialmente un anillo $(CH_2)_4$, que en caso dado puede estar sustituido por fenilo, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, teniendo R^4 a R^5 y A el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, que en caso dado está sustituido con fenilo, A representa un resto del grupo formado por fenilo sustituido de fórmula XI o un resto de tiofeno no sustituido o sustituido o un resto de furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, que en caso dado está sustituido por fenilo, A representa un resto del grupo formado por fenilo sustituido de la fórmula XI o un resto de

tiofeno no sustituido o sustituido o un resto de furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I, o

compuestos de la fórmula general I, en los cuales R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I,

compuestos de la fórmula general I, en los cuales R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_4$, A representa un resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, teniendo R^4 a R^5 el significado de acuerdo con la definición de la fórmula general I.

Otros compuestos preferidos son:

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-metoxibencil)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)-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)dimetilamino-metil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

2-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-1-(3-trifluorometil-bencil)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)ciclo-hexanol y el clorhidrato correspondiente,

1-(4-terc.-butilbencil)-2-[(2-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)ciclo-hexil]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.

También son compuestos de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general I como diastereómeros o enantiómeros en la forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

En una forma de realización especial de la invención se usan los compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo los compuestos exceptuados, en la forma de una mezcla de enantiómeros en cantides no equimolares, como sustancia activa en un medicamento, en caso dado además de otras sustancias activas. En esta realización, la proporción de uno de los enantiómeros está comprendida entre 5 y 45 % en masa.

En el marco de la presente invención, la expresión "alquilo C_{1-6}" significa hidrocarburos de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

En el marco de la presente invención, la expresión "cicloalquilo C_{3-7}" significa hidrocarburos cíclicos saturados o restos alquilo de cadena recta o ramificada que contienen hidrocarburos cíclicos saturados, con un total de 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

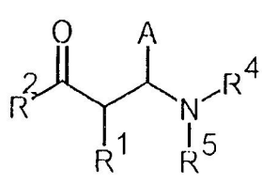
En el marco de la presente invención, la expresión

"arilo" significa sistemas anulares preferentemente aromáticos, en caso dado una o varias veces sustituidos, que pueden presentar en caso dado heteroátomos en el sistema anular. Preferentemente, los restos arilo están sustituidos una o varias veces con los restos R^9 a R^{13}. Los compuestos heterocíclicos de preferentemente 5 ó 6 miembros, no saturados, en caso dado condensados con otros anillos, en caso dado sustituidos una o varias veces, pueden presentar en el sistema anular 1 ó 2 heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

A modo de ejemplo del grupo de heteroarilos se mencionan furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

También son objeto de la invención procedimientos para la fabricación del compuesto de fórmula general I.

Estos procedimientos para la fabricación de compuestos de la fórmula general I, con excepción del 1-bencil-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, sus diastereómeros y sus enanteómeros, están caracterizados por hacer reaccionar bases de Mannich de fórmula II con nucleófilos apropiados, preferentemente con compuestos organometálicos R^3Y, en los cuales Y significa MgCl, MgBr, MgI o Li, a temperaturas entre -70°C y +110°C.

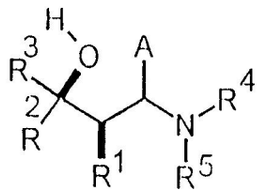


II

La reacción de una base de Mannich de fórmula II con un compuesto de Grignard R^3Y, en el cual Y significa MgCl, MgBr o MgI, o con un compuesto de organolitio R^3Li puede ser realizada en un éter alifático, por ejemplo, éter dietílico y/o tetrahidrofurano, en un hidrocarburo, por ejemplo hexano o toluol, o en mezclas de hidrocarburos y éteres alifáticos, a temperaturas entre -70°C y +110°C. La preparación de un compuesto de Grignard R^3Y puede ser realizada con o sin agregado de un reactivo auxiliar, preferentemente 1,2-dibromoetano. Compuestos de Grignard aromáticos R^3Y pueden ser obtenidos alternativamente por la reacción de un ioduro aromático R^3I con un compuesto de organomagnesio, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio o cloruro de diisopropilmagnesio, por un intercambio iodo-magnesio. Los compuestos de organolitio R^3Li pueden ser obtenidos a partir de compuestos de organohalógeno R^3Z, en los cuales Z significa Cl, Br o I, por la reacción con, por ejemplo, una solución de n-butil-litio / hexano por intercambio de halógeno-litio.

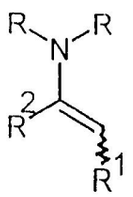
Durante la reacción de una base de Mannich de fórmula II con un compuesto organometálico R^3Y se obtienen, en dependencia de las condiciones de reacción, preferentemente alcoholes terciarios con la configuración relativa de la fórmula Ia, en los cuales el grupo aminoarilmetilo está dispuesto en la posición *cis* con respecto al grupo hidroxilo, si R^1 y R^2 forman un sistema anular. Con sistemas de cadena

abierta se obtienen compuestos de estereoquímica relativa análoga, que deben ser especificados como *anti*. Los compuestos de fórmula general I, también sus sales, por ejemplo los clorhidratos, pueden ser obtenidos como diastereómeros puros por medio de una separación en columna cromatográfica o por cristalización.

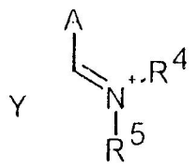


Ia

Las bases de Mannich de fórmula II pueden ser obtenidas por la reacción de enaminas de fórmula III con una sal de iminio de fórmula IV, en la cual Y significa por ejemplo Cl^-, $AlCl_4^-$, Br^- o I^-.



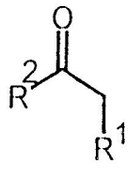
III



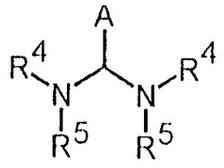
IV

Las enaminas son preparadas según procedimientos conocidos en la literatura a partir de cetonas de fórmula V y aminas secundarias, por ejemplo dimetilamina, pirrolidina, piperidina o morfolina (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Las sales de iminio son preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos de la literatura por la reacción de

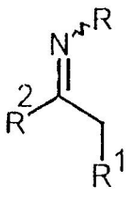
aminales de fórmula VI con cloruros de ácidos, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de tionilo (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).



V



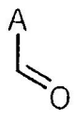
VI



VII

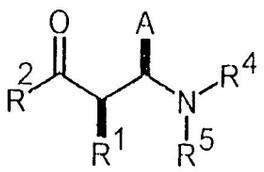
No es necesario aislar las sales de iminio de fórmula IV, sino estas sales pueden ser preparadas in situ y reaccionar con enaminas de fórmula III para formar bases de Mannich de fórmula II (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). En base a la tautomería enamina-imina, análoga a la tautomería ceto-enólica, en vez de las enaminas de fórmula III también pueden ser usadas iminas de fórmula VII. Alternativamente, las cetonas de fórmula V también pueden ser transformadas directamente con sales de iminio de fórmula IV.

Sin embargo, las bases de Mannich de fórmula II pueden ser preparadas directamente por la reacción de enaminas de fórmula III con un aldehído aromático de fórmula VIII y una amina secundaria HNR^4R^5, también en la forma de su clorhidrato correspondiente HNR^4R^5,HCl, en presencia de trietilamina, clorotrimetilsilano y ioduro de sodio (Synlett (1997) 974-976).



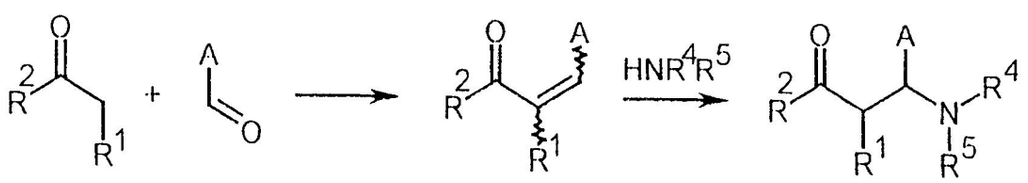
VIII

Las bases de Mannich de fórmula II son obtenidas con los procedimientos descritos precedentemente, en dependencia de las condiciones de reacción, preferentemente con la configuración relativa de la fórmula IIa, en la cual el grupo amino está dispuesto *anti* con respecto a R^1. Los compuestos de fórmula IIa pueden ser obtenidos como diastereómeros puros por cristalización, también de sus sales, por ejemplo de los clorhidratos, o por separación cromatográfica.



IIa

Menos estereoselectiva transcurre, en cambio, la preparación de bases de Mannich de fórmula II por medio de la adición 1,4 de aminas secundarias de fórmula X a enonas de fórmula IX, obtenidas por la condensación aldólica de cetonas de fórmula V con aldehídos aromáticos de fórmula VIII (US 4.017.637). Este procedimiento es apto, por lo tanto, para la preparación de los otros estereoisómeros posibles.



V VIII IX X II

Si para la preparación de enaminas de fórmula III o de iminas de fórmula VII se usan aminas quirales, en la reacción de Mannich siguiente pueden obtenerse bases de Mannich de fórmula II enriquecidas en enantiómeros o en la forma de enantiómeros puros (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).

Los compuestos de 3-amino-3-arilpropan-1-ol de fórmula general I, en los cuales R^3 comprende un sustituyente fenólico, pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de los derivados del éter metílico correspondiente con hidruro de diisobutilaluminio en un hidrocarburo aromático, por ejemplo, toluol, a una temperatura entre 60°C y 130°C (Synthesis (1975) 617-630).

Los compuestos de fórmula I pueden ser transformados en sus sales de modo conocido con ácidos fisiológicamente tolerables, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. Preferentemente la formación de las sales es realizada en un solvente, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, éster alquílico del ácido acético, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación de los clorhidratos es apropiado además trimetilclorosilano en solución acuosa.

Las sustancias correspondientes a la fórmula I son tóxicamente inofensivas, de modo que son apropiadas como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos. Es, por lo tanto, otro objeto de la invención, un medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos un compuesto de la fórmula general I. Los medicamentos de acuerdo con la presente invención son apropiados preferentemente como analgésicos.

Investigaciones bioquímicas dieron como resultado que los compuestos de la fórmula general I, además de su actividad analgésica, también muestran una afinidad marcada para el sitio de enlace 2 del canal de sodio (enlace BTX), para el sitio de enlace de benzotiazepina y para el sitio de enlace de fenilalquilamina del canal de calcio tipo L (enlace de Diltiazem y Verapamil), y que inhiben la reabsorción de noradrenalina sinaptosomal (inhibición del uptake de la NA). Por lo tanto, las sustancias de acuerdo con la invención son también apropiadas, además de su utilización especialmente preferida en la terapia del dolor, para el uso como anestésicos locales y/o antiarrítmicos y/o antieméticos y/o nootrópicos (neurotrópicos) y/o para el tratamiento/terapia de enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia de la orina y/o diarrea y/o prurito y/o dependencia del alcohol y/o dependencia de drogas y/o dependencia de medicamentos y/o inflamaciones. Generalmente los compuestos de la fórmula

general I también son apropiados para el tratamiento de depresiones y/o el aumento de la vigilia y/o el aumento de la libido.

Los analgésicos de acuerdo con la invención comprenden, además de por lo menos un derivado del 3-amino-3-arilpropan-1-ol de fórmula I, materiales de soporte, materiales de relleno, solventes, agentes de dilución, colorantes y/o ligantes. La selección de las sustancias auxiliares y de las cantidades de las mismas a ser utilizadas depende de que el medicamento sea aplicado en forma oral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo, sobre infecciones en la piel, las mucosas o en los ojos. Para la aplicación oral son apropiadas preparaciones en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación son apropiadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays. Preparaciones apropiadas para la aplicación percutánea son las que contienen los compuestos de acuerdo con la presente invención de fórmula I contenidos en un depósito, en forma soluble o en un emplasto, en caso dado con el agregado de agentes que fomentan la penetración en la piel. Las formas de preparación para aplicación oral o percutánea pueden liberar los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención.

La cantidad de sustancia activa que debe ser administrada al paciente varía en dependencia del peso del paciente, del tipo de aplicación, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Generalmente se aplican 0,5 a 500 mg/kg de al menos un derivado del 3-amino-3-arilpropan-1-ol de fórmula I.

Investigaciones farmacológicas

Prueba de analgesia con el ensayo de Writhing en el ratón

La investigación de la actividad analgésica fue realizada con el ensayo de Writhing inducido con fenilquinona (modificado según I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240). Con este fin se utilizaron ratones NMRI machos con un peso de 25 a 30 g. 10 minutos después de la aplicación intravenosa de la sustancia de ensayo, se aplicaron intraperitonealmente a grupos de diez animales por dosis de sustancia, 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02 % de fenilquinona (fenilbenzoquinona, firma Sigma, Deisenhofen; fabricación de la solución con agregado de 5 % de etanol y almacenamiento en baño de agua a 45°C). Los animales fueron colocados en jaulas de observación individuales. 5 a 10 minutos después de la administración de fenilquinona, se contó con ayuda de un contador con tecla de presión el número de los movimientos de estirado inducidos por dolor (las así llamadas reacciones de Writhing = tensado del cuerpo con separación de las extremidades posteriores).

Como control, el ensayo fue realizado simultáneamente con animales que recibieron solamente solución fisiológica. Todas las sustancias fueron ensayadas en una dosificación estándar de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada con la fórmula siguiente:

$$\%\ inhibición = 100 - \frac{reacciones\ de\ Writhing\ de\ los\ animales\ tratados}{reacciones\ de\ Writhing\ de\ los\ animales\ de\ control} \times 100$$

Para algunas sustancias se calcularon los valores ED_{50} con un margen de confianza del 95 % de la reacción de Writhing, a partir de la disminución de las reacciones de Writhing en función de las dosis, en comparación con grupos de control investigados en paralelo que recibieron fenilquinona, utilizando el análisis de regresión (programa de evaluación Martens EDV Service, Eckental).

Todos los compuestos de acuerdo con la invención investigados mostraron una actividad analgésica marcada. Los resultados han sido resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Prueba de analgesia con el ensayo de Writhing en el ratón

Ejemplo	Inhibición de la reacción de Writhing con 10 mg/kg intravenosos	Ejemplo	Inhibición de la reacción de Writhing con 10 mg/kg intravenosos	Ejemplo	Inhibición de la reacción de Writhing con 10 mg/kg intravenoso
1	85	28	100	56	94
2	88	29	96	57	84
3	83	30	85	58	98
4	75	31	76	59	59
5	100	32	100	60	63
6	83	33	84	61	90
7	85	34	99	62	94
8	81	35	81	63	86
9	73	36	100	64	88
10	97	37	93	65	76
11	99	38	85	66	91
12	95	39	94	67	84
13	100	40	72	68	55
14	70	41	88	69	45
15	73	42	76	70	98
16	75	43	80	71	55
17	100	44	100	72	89
18	100	45	82	73	75
+19	74	46	68	74	37
-19	88	47	89	75	57
20	96	48	94	76	60
21	97	49	100	77	54
22	68	50	85	78	73
23	100	51	99	79	71
24	97	52	70	80	61
25	100	53	90	81	75
26	94	54	98	82	100
27	82	55	92		

Ensayos bioquímicos

Ensayos de inhibición de la reabsorción de noradrenalina (inhibición del uptake de la NA)

Para poder realizar estos estudios in vitro se aislaron sinaptosomas frescos de áreas de cerebros de ratas. En cada caso se utilizó una así llamada "Fracción P_2" preparada según la prescripción de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para el uptake de la NA, estas partículas vesiculares son aisladas del hipotálamo del cerebro de ratas machos.

Para el transportador (transporter) NA se determinaron los datos característicos siguientes:

Uptake NA: Km = 0,32 ± 0,11 µM

(N = 4, es decir, se tomaron valores promedios ± SEM de 4 series independientes de ensayos, realizadas cada una con tres ensayos en paralelo).

Una descripción detallada del método se encuentra en la literatura (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036).

Ensayos de enlace con el canal de calcio L

Sitio de enlace de benzotiazepina (enlace Diltiazem)

El material biológico de membrana fue aislado de la corteza del cerebro de ratón. Como ligando se usó [^{3}H]-cis-(+)-Diltiazem (5 nM en la partida). Incubación durante 20

minutos a 25°C. Como enlace no específico se define la radioactividad medida en presencia de (±)-Diltiazem (10^{-6} M en la partida). La parte no enlazada de ligando radioactivo es separada después de la incubación por medio de un proceso de filtración a través de membranas GF/B de fibras de vidrio Whatman. A continuación, después de un proceso de lavado, las membranas son medidas con un contador β. El método fue diseñado en base a la publicación de Schoemaker y Langer (H. Schoemaker y S.Z. Langer (1985) Eur. J. Pharmacol. 111, 273-277). El valor K_D para este sitio de enlace de alta afinidad fue determinado como 4,10 ± 0,75 mM (N = 3, es decir, valores promedios ± SEM de 3 series independientes de ensayos, realizadas con ensayos paralelos triples).

Sitio de enlace de fenilalquilamina (enlace de Verapamil)

El material biológico (partículas del canal iónico) fue preparado en base a la publicación de Reynolds, Gould y Snyder (I.J. Reynolds, R.J. Gould y S.H. Snyder (1983) J. Pharmacol. 95, 319-321).

Como ligando radioactivo se utilizó N-metil-[^{3}H]-Verapamil (2 nM en la partida). Como enlace no específico se define la radioactividad determinada en presencia de Verapamil no radioactivo (10^{-4} M en la partida). Incubación a 25°C durante 45 minutos. A continuación, filtración por filtro GF/B Whatman, seguido de lavado. Determinación de la radioactividad residual sobre el filtro (enlace del canal

iónico con el contador β.

El valor K_D determinado para este sitio de enlace era 138,6 nM (N = 2, es decir, valores promedios de 2 series independientes de ensayos realizadas con 3 ensayos en paralelo).

Ensayos de enlace con el canal de sodio

Sitio de enlace 2 (enlace BTX)

El sitio de enlace 2 del canal de sodio es el así llamado sitio de enlace de Batracotoxina (BTX). Como ligando se utilizó α-benzoato de [^{3}H]-batracotoxina A20 (10 nM en la partida). Estas partículas del canal iónico (sinaptosomas) fueron enriquecidas con material de la corteza del cerebro de ratas según Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Como enlace no específico se define la radioactividad medida en presencia de Veratridina (0,3 nM en la partida). Incubación a 37°C durante 120 min. Las condiciones del ensayo han sido determinadas de acuerdo con la publicación de Pauwels, Leysen y Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen y P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298).

El valor K_D para este sitio de enlace es de 24,63 ± 1,56 nM. (N = 3, es decir, valores promedios ± SEM de 3 series independientes de ensayos realizadas con ensayos paralelos triples).

Evaluación

Además de la inhibición porcentual de los sistemas de ensayo con concentraciones fijas de las sustancias de ensayo (uptake NA: 1 µM en la partida; ensayos con canal iónico: 10 µM en la partida), también se determinaron valores en dependencia de la dosis. De este modo se obtuvieron valores IC_{50}, que pueden ser convertidos en constantes de inhibición (K_i), de acuerdo con la "ecuación de Cheng-Prusoff" (Y.C. Cheng y W.H. Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108). Los valores IC_{50} fueron obtenidos con ayuda del programa para computadora "Figure P" (Versión 6.0, Biosoft, Cambridge, Inglaterra). Los valores Km fueron calculados según Lineweaver y Burk (H. Lineweaver y D. Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. 56, 658-666). Para representar los valores K_D se aplicó el programa para computadora "Ligand" (Versión 4, Biosoft, Inglaterra).

Los resultados de las investigaciones bioquímicas están resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2: Bioquímica

Ejemplo	Inhibición uptake NA con 1 μM	Enlace Verapamil con 10 μM	Enlace de Diltiazem con 10 μM	Enlace BTX con 10 μM
1	41	76	65	77
2	52	76	52	80
3	41	68	50	78
4	49	57	46	70
5	70	56	54	97
6	51	60	96	90
7	38	56	78	86
8	50	56	68	88
9	62		91	89
10	48	61	69	88
11	54	61	85	79
12	87	69	51	69
13	95		88	94
14	100		88	89
15	44	87	97	94
16	89	91	100	98
17	57	72	54	70
18	84	75	81	95
19	50	81		97
+19	62	82	85	92
-19	36	83	85	96
20	68		69	68
21	17	71	85	94
22	91	80	72	98
23	99		100	94
24	98		93	92

Ejemplo	Inhibición uptake NA con 1 μM	Enlace Verapamil con 10 μM	Enlace de Diltiazem con 10 μM	Enlace BTX con 10 μM
25	98		85	91
26	5		87	85
27	89	96	97	
28	63		89	100
29	96		72	88
30	98		98	96
31	43		90	85
32	100		90	94
33	83		86	98
34	96		100	100
35	100		87	92
36	91			98
37	100		94	90
38	17		67	97
39	61		76	97
40	58		86	98
41	100		87	94
42	82		50	89
43	14		73	94
44	99		71	95
45	89		67	96
46	35		93	96
47	100		84	100
48	29		86	96
49	100		93	90
50	100		93	95
51	10		77	99

Ejemplo	Inhibición uptake NA con 1 μM	Enlace Verapamil con 10 μM	Enlace de Diltiazem con 10 μM	Enlace BTX con 10 μM
52	38		98	99
53	49		92	97
54	96		76	98
55	38		76	94
56	92		88	99
57	99		83	97
58	0		80	100
59	26		64	86
60	56		79	95
61	100		89	98
62	80		83	93
63	94		95	99
64	36		87	100
65	0		72	78
66	15		65	89
67	83		98	97
68	49		88	98
69	76		93	96
70	74		91	93
71	88		74	81
72	64		97	99
73	61		89	93
74	24		83	93
75	0		89	93
76	80		73	90
77	27		27	56
78	84		95	96

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 mmm) 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

volumen, % m significa % en masa y % ee significa % del excedente de enantiómero.

Ejemplo 1

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

1a etapa

Cloruro de benzilidendimetilamonio

10 g (56 mmol) de N,N,N',N'-tetrametil-C-fenilmetandiamina (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) fueron disueltos en 100 ml de éter y enfriados en baño de hielo a 0°C. Se agregaron de a gotas bajo nitrógeno 4,0 ml (56 mmol) de cloruro de acetilo. Después de las primeras gotas precipitó una sal blanca, y la temperatura se elevó ligeramente. Después de 15 horas a RT se decantó, la sustancia sólida fue lavada tres veces con 100 ml de éter cada vez, filtrada por un filtro de vidrio bajo nitrógeno y secada en el vacío de una bomba de aceite hasta constancia de peso. De este modo se obtuvieron 7,7 g de cloruro de benzilidendimetilamonio (80,9 % de la teoría).

2a etapa

2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona

7,1 ml (44 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno fueron disueltos en 40 ml de diclorometano y enfriados bajo nitrógeno con un baño de hielo seco / isopropanol a -70°C. Bajo agitación se agregaron 7,5 g (44 mmol) de cloruro de

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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, 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

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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.

52

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 a 10 mbar). 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]ciclohexanona

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,29 g de 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar), la solución fue ajustada a pH alcalino (pH aproxim. 9) con solución de carbonato ácido 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 0,69 g (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

se eluyó con el eluyente hexano/isopropanol/dietilamina (990:10:1) con un caudal de 1 ml/min, usando una columna Chiracel OD 250 x 4,6 mm con precolumna (firma Daicel). La detección fue efectuada con una longitud de onda de 254 nm. El grado de pureza era 98,8 % ee. De la base bruta se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,32 g (0,77 mmol) de (-)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol, clorhidrato (29,7 % de la teoría) con un valor rotatorio de $[\alpha]_D^{20} = -27,9$ (C = 1,097 en metanol).

Las aguas madres de la mezcla base / ácido tartárico separada por filtración fueron concentradas e, igualmente como con el precipitado obtenido previamente, se liberó la base con solución de hidróxido de sodio y se precipitó a continuación un clorhidrato con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona. A partir del clorhidrato se liberó nuevamente la base con solución de hidróxido de sodio y se obtuvieron 0,62 g (1,6 mmol) de base bruta. Esta base bruta fue disuelta en 6 ml de 2-butanona, se agregaron 0,25 g (1,6 mmol) de ácido D(-)-tartárico, el precipitado formado fue separado por filtración, lavado 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 el evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). 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 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 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,96 g de 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar), 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,14 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 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 3,51 g de la 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 4,49 g de la 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 4,05 g de la base bruta (110 % 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 a 10 mbar). 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

con acetato de etilo / n-hexano 1:4 dio 0,95 g de base, a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 0,47 g del 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-naftalin-2-il-ciclohexanol, clorhidrato (11,3 % de la teoría) con un punto de fusión mayor de 230°C.

Ejemplo 39

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

1a etapa

2-[(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 214 ml (214 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 7,92 g (97,1 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 27 ml (194 mmol) de trietilamina y 27 ml (214 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 17,0 g (97,1 mmol) de 3,4-diclorobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 14,7 g (97,1 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, 130 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 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 3,88 g de 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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,

clorhidrato (63,3 % de la teoría), con un punto de fusión de 178°C.

Ejemplo 42

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

1a etapa

2-[(3-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 94 ml (94 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, 3,48 g (42,7 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 12 ml (85,4 mmol) de trietilamina y 12 ml (94 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 4,8 ml (42,7 mmol) de 3-clorobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 6,9 ml (42,7 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, 60 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 60 ml de éter cada vez y se ajustó el pH con 150 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo tres 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 (500 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 3,69 g de la 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 4,15 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, 3,10 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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.

199
112

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,31 g de la base bruta (36,7 % de la teoría). A partir de las dos

bases se precipitó, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, el clorhidrato. A partir de la primera base se obtuvieron 0,95 g de 1-(2,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (20,2 % de la teoría), a partir de la segunda base se obtuvieron 1,27 g de 1-(2,4-difluorobencil)-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, clorhidrato (32,4 % de la teoría), con un punto de fusión de 178°C.

Ejemplo 51

1-(4-terc.-butilbencil)-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 1,65 g (9,0 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. 2,0 g (7,5 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 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 2,50 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,55 g de 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,31 g de la base bruta (64,7% de la teoría), a partir de la cual se obtuvieron, de acuerdo con el Ejemplo 1 (3a etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona, 2,0 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10

mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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]-

ciclohexanol, clorhidrato (12,9 % de la teoría), con un punto de fusión de 146-147°C.

Ejemplo 61

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

1a etapa

2-[(4-bromofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 71 ml (71 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, 2,64 g (32,4 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 9,0 ml (65 mmol) de trietilamina y 9,0 ml (71 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 6,0 g (32,4 mmol) de 4-bromobenzaldehído y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Nuevamente se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregaron 5,2 ml (2,45 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 120 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) sin suministro de calor. Se obtuvieron 8,2 g de 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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

B7
138

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,85 g de la 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 13,19 g de 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 a 10 mbar), y el aceite residual fue destilado para la purificación a una presión menor de 1 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

145

146

mol) de pirrolidina, disueltos en 125 ml de n-hexano, y 13,1 g (0,069 mol) de tetracloruro de titanio, disueltos en 140 ml de n-hexano, y a continuación se calentó durante 2 horas a reflujo. De este modo se obtuvieron 20,2 g de 1-(4-fenilciclohex-1-enil)pirrolidina (51,7 % de la teoría).

2a etapa

2-(dimetilaminofenilmetil)-4-fenilciclohexanona

A 58 ml (58 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, 2,15 g (26,4 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secados, 7,4 ml (52,8 mmol) de trietilamina y 7,3 ml (58,0 mmol) de clorotrimetilsilano, y se siguió agitando durante 1 hora a RT. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 2,80 g (26,4 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 6,00 g (26,4 mmol) de 1-(4-fenilciclohex-1-enil)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, 40 ml de ácido clorhídrico de concentración media, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con 40 ml de éter cada vez, y se ajustó el pH con 100 ml de solución diluida de amoníaco (5 % vol.) a un pH alcalino (aprox. 9). Se extrajo 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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

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 2,12 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 2,07 g de 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

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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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

153
154

(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 a 10 mbar) 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-

154
155

(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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar) 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). 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 a 10 mbar). Se obtuvieron 8,49 g de la 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-

158

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 a 10 mbar). 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.

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 a 10 mbar). 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

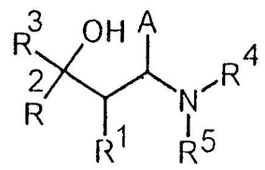
1-(4-terc.-butilbencil)-2-[dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-ciclohexanol, clorhidrato

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 a 10 mbar). 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.

REIVINDICACIONES

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

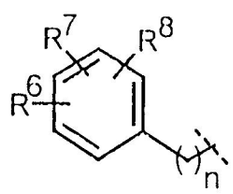


I

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}, arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, o un 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 donde

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 resto arilo, que en caso dado presenta heteroátomos en el sistema anular y/o puede estar sustituido,

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.

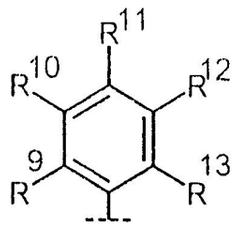
3. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo $(CH_2)_4$, el que puede estar sustituido por fenilo, y R^3 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizados porque R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de fórmula XII, y R^1, R^2, R^4 a R^5 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 resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^1, R^2, R^4 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Derivados de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque A representa un resto 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 resto tiofeno no sustituido o sustituido o un resto furano no sustituido o sustituido, 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, y R^4 a R^5 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 por fenilo, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^4 a R^5 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 resto del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI ó un resto tiofeno no sustituido o sustituido ó un resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo de Fórmula XII, y R^4 a R^5 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 resto del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI ó un resto tiofeno no sustituido o sustituido ó un resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^4 a R^5 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 resto del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI ó un resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de Fórmula XII, y R^4 a R^5 tienen el significado de acuerdo con la 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 resto del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI ó un resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^4 a R^5 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 resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de la Fórmula XII, y R^4 a R^5 tienen el significado de acuerdo con la 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 resto tiofeno no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^4 a R^5 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 resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un alquil(C_{1-3})fenilo sustituido de la Fórmula XII, y R^4 a R^5 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 resto furano no sustituido o sustituido, R^3 representa un resto arilo con en caso dado heteroátomos en el sistem anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, y R^4 a R^5 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]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

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

1-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol 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)-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-trifluorometil-bencil)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-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)ciclohexanol 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)ciclo-hexil]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.

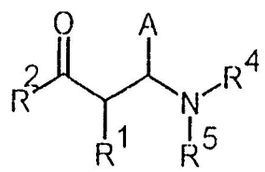
18. Un medicamento, caracterizado por comprender como sustancia activa al menos un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1.

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,

incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, estando presentes los dos enantiómeros en cantidades no equimolares, y en caso dado otras sustancias activas.

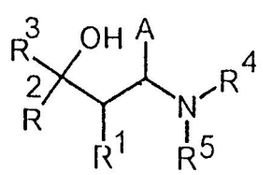
20. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque uno de los enantiómeros está presente en la mezcla de enantiómeros en una proporción relativa entre 5 y 45 por ciento en masa.

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 a R^5 y A tienen el significado de acuerdo con la Fórmula General I, 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 Fórmula I, para formar un alcohol de la Fórmula General I



I

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

22. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

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

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

25. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento con un efecto de anestésico local.

26. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento con un efecto antiarrítmico.

27. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento con un efecto antiemético.

28. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento con un efecto nootrópico (neurotrópico).

29. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

30. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuedo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia de orina.

31. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diarrea.

32. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del prurito.

33. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

34. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de drogas.

35. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de medicamentos.

36. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones.

37. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

38. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el aumento de la libido.

39. Uso de al menos uno de los derivados de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo los compuestos exceptuados de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el aumento del estado de vigilia.

179
180

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD: 00-24762

(51) INT. CL.: A61K 31/13 // 31/075

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-04-00

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 19915601.8

(72) INVENTOR/ES: Dr. Bernd Sundermann, Dr. Hagen-Heinrich Hennies, Dr. Babette-Yvonne Kögel y Dr. Helmut Buschmann

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 07-04-99

(33) PAÍS: DE

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

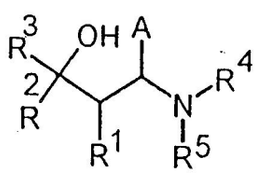
(54) TÍTULO:

"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPAN-1-OL; SU PREPARACIÓN Y USO"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

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

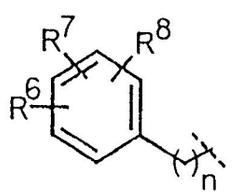


I

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}, arilo con en caso dado heteroátomos en el sistema anular y los sustituyentes R^6 a R^8 en el anillo de arilo, o un 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 donde

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 resto arilo, que en caso dado presenta heteroátomos en el sistema anular y/o puede estar sustituido,

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024762 00000000 Folios: 181
Fecha (AMD): 2000-04-05 16:06:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

183

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-024762

Fecha: 6 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998, del folio 100.684 al folio 100.245 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-024762

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,6 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

185
184
2000-06-13
435

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-24762

Concepto Técnico no 894 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/13//31/075

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [ ] NO [X]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 13/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 894

EXPEDIENTE Nº 0-24762 IPC A61K 31/13 // 31/ 075

Debe tenerse en cuenta que las unidades de medida de presión deben expresarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicha unidad de medida en el texto de la solicitud.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es sustituido o puede estar sustituido, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Esto con el fin de poder precisar y delimitar claramente el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "A representa un resto arilo, que en caso dado presenta heteroátomos en el sistema anular y/o puede estar sustituido", etc. Por este motivo, debe revisarse y corregirse el capítulo reivindicatorio. Principalmente la reivindicación 1.

En la reivindicación 9 debe aparecer la estructura de fórmula XI a la cual se hace referencia. Esto con el fin de que la reivindicación sea clara por si misma, ya que en dicha reivindicación se desea proteger derivados de acuerdo a la reivindicación 1, pero en dicha reivindicación no aparece la estructura de fórmula XI. Lo mismo ocurre con las reivindicaciones 10, 11 y 12.

Revisar y corregir las reivindicaciones 18 y 19, ya que en ellas se desea proteger un medicamento caracterizado por comprender como sustancia activa compuestos de la invención incluyendo los compuestos exceptuados en la reivindicación 1. Esto se presta a confusión, ya que según estas reivindicaciones, el medicamento podría contener solo compuestos excluidos en la reivindicación 1; es decir, compuestos que no pertenecen a los compuestos de la invención y en ese caso no existiría unidad de invención. Además, existe una contradicción entre las reivindicaciones 1 y las reivindicaciones en cuestión, ya que en la reivindicación 1 se están excluyendo compuestos y en las reivindicaciones 18 y 19 se incluyen dichos compuestos. En las reivindicaciones 22 a 39 ocurre lo mismo cuando se reivindica el uso de compuestos de la invención incluyendo los compuestos exceptuados.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 22 a 39 deben corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención, sino el compuesto como tal.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

187
186

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir la reivindicación 1, se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

.

Santa Fe de Bogotá D.C., 13 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

188

187

2000-07-06

EXPEDIENTE 00-024762

AUTO 0984

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia