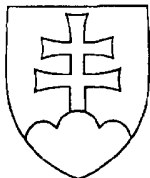


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **980-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **27. 12. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 5. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 00 311.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 1. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **4. 5. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/13282**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/49651**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

286799

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07C 225/00

(73) Majiteľ: **GRÜNENTHAL GmbH, Aachen, DE;**

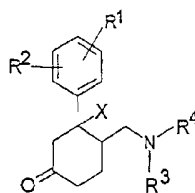
(72) Pôvodca: **Pütz Claudia, Düren, DE;**
Buschmann Helmut, Aachen, DE;
Kögel Babette-Yvonne, Langerwehe-Hamich, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

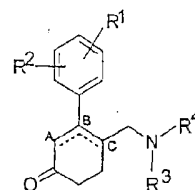
(54) Názov: **Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a ich použitie**

(57) Anotácia:

Opísané sú deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti. Ďalej sa opisuje spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a použitie týchto látok na výrobu liečiv.



I



Ia

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, spôsobu ich výroby, liečiv tieto látky obsahujúcich a použitia týchto látok na výrobu liečiv.

Doterajší stav techniky

Ošetrovanie chronických a nechronických bolestivých stavov má v medicíne veľký význam. V súčasnosti existuje celosvetová potreba dobre účinnej terapie bolestivých stavov. Veľký dopyt po pre pacientov vhodnom a cieľovo orientovanom ošetrovaní chronických a nechronických bolestivých stavov, pričom sa pod tým chápe úspešné a k spokojnosti pacientov vedúce ošetrovanie, je dokumentovaný vo veľkom počte vedeckých prác, ktoré sa v poslednom čase objavili v oblasti užívaných analgetík, ako i v oblasti základného výskumu pre nocicepciu.

Klasické opioidy, ako je napríklad morfin, sú pri terapii silných až veľmi silných bolestí dobre účinné. Sú však pri aplikácii limitované známymi vedľajšími účinkami, ako sú napríklad dýchacie problémy, zvracanie, útlmové stavy, obštipácia, návyk, závislosť, ako i vznik tolerance. Môžu sa teda podávať dlhší čas alebo vo vyšších dávkach len za zvláštnych bezpečnostných opatrení (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Okrem toho sú pri niektorých bolestivých stavoch, najmä pri neuropatických bolestiach, menej účinné.

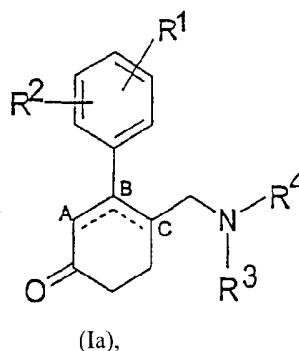
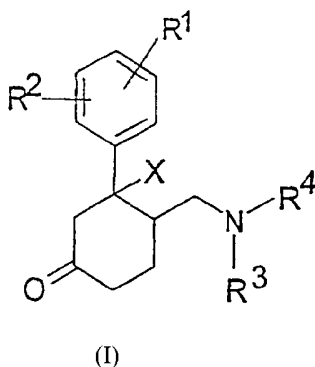
Ďalšie známe terapeutikum na ošetrovanie silných bolestí je tramadol-hydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(dime-tylamino)metyl]-1-(3-metoxifenyl)cyklo-hexanol-hydrochlorid. Ten má medzi centrálne účinnými analgetikami zvláštnu pozíciu, lebo táto účinná látka vyvoláva silné potlačenie bolesti bez toho, aby vyvolávala pre opioidy známe vedľajšie účinky (J. Pharmacol. Expl. Ther., 267, 331 (1993)), pričom sa na analgetickom účinku zúčastňujú ako enantioméry tramadolu, tak tiež enantioméry metabolitov tramadolu (J. Pharmacol. Expl. Ther., 260, 275 (1992)). Ani tramadol však nie je celkom bez vedľajších účinkov.

Substituované deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu sú už rovnako opísané v DE 195 25 137 A1 (Grünenthal GmbH), ako i v DE-prihláške vynálezu 198 30 105.7-44 (Grünenthal GmbH). Ide ale vždy o predstupne syntézy, ktoré samotné nie sú opísané ako účinné látky v liečivách alebo ako analgeticky účinné.

Úlohou predloženého vynálezu je objavenie nových analgeticky účinných substancií, ktoré by boli vhodné pri terapii bolestí. Okrem toho by mali tieto účinné látky vykazovať pokiaľ možno málo vedľajších účinkov, ako je napríklad nevoľnosť, zvracanie, závislosť, dýchacie ťažkosti alebo obštipáciu.

Podstata vynálezu

Podľa predloženého vynálezu sa táto úloha vyriešila objavením derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu. Predmetom predloženého vynálezu teda sú deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), tiež vo forme ich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i ich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridov:



v ktorých:

R¹ a R² sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R⁵ alebo YR⁵, pričom:

Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

R⁵ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami

- alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:
- 5 R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované,
- arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo
- 10 $S(O_2)R^7$, pričom:
- R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:
- 15 R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;
- 20 arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:
- R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom
- 25 R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;
- 30 alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo
- 35 R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:
- R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;
- 40 alebo
- R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftyllový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný,
- X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:
- 45 R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo
- 50 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba
- 55 R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu
- 60

hu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

R^{14} je zvolený zo skupiny zahŕňajúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované.

Predmetom predloženého vynálezu oproti tomu nie sú:

- zlúčeniny samy osebe, v ktorých $X = OH$, $R^2 = H$, R^3 a $R^4 = CH_3$ a R^1 súčasne R^5 , pričom $R^5 = OR^7$, kde $R^7 = H$, CH_3 , prípadne nesubstituovaná alebo substituovaná pyridylová, tienylová, tiazolylová alebo fenylová skupina alebo $R^5 = OC(O)OR^7$, kde $R^7 =$ alkylová skupina s 1 až 5 uhlíkovými atómami alebo $R^5 = OC(O)R^7$, kde $R^7 =$ alkylová skupina s 1 až 5 uhlíkovými atómami, $NH-C_6H_4$ -alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, skupina $C_6H_4-CH_2-N(alkyl)_2$ s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, $C_6H_4-CH_2-(N-4-morfolino)$ -skupina, prípadne skupina $CHZ'-NHZ''$, kde Z' a Z'' sú rovnaké alebo rôzne a sú zvolené zo skupiny zahŕňajúcej vodíkový atóm a alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

- alebo zlúčeniny samy osebe, v ktorých $X =$ vodíkový atóm alebo podľa vzorca (Ia) je medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B vytvorená dvojité väzba, $R^2 = H$, R^3 a $R^4 =$ alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, arylová skupina alebo cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami a R^1 je súčasne H, alkoxyskupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, O-cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami, O-arylová skupina alebo O-heterocyklylová skupina.

Pritom sa chápe v súvislosti s alkylovou, alkenylovou, alkinylovou a cykloalkylovou skupinou, prípadne „zodpovedajúcim heterocyklom“ pod pojmom „substituovaný“ v zmysle tohto vynálezu substitúcia vodíkovým atómom, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, aminoskupinou, merkaptoskupinou alebo hydroxyskupinou, pričom pod viackrát substituovanými zvyškami sa chápu zvyšky, ktoré sú viackrát substituované tak na rôznych atómoch, ako tiež na rovnakých atómoch, napríklad trikrát na rovnakom uhlíkovom atóme, ako je to v prípade trifluórmetylovej skupiny alebo na rôznych miestach, ako je to v prípade skupiny $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$.

Ďalej znamená zvyšok $-C(O)$ skupinu $C = O$,

čo platí tiež pre skupiny $-C(S)$ alebo $-S(O)$, prípadne $-S(O)_2$.

Výraz „alkylová skupina s 1 až 8 uhlíkovými atómami“, prípadne „alkylová skupina s 1 až 10 uhlíkovými atómami“ znamená v zmysle predloženého vynálezu zvyšky uhlíkovodíkov s 1 až 8, prípadne 10 uhlíkovými atómami. Ako príklady možno uviesť metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú, n-butylovú, sek-butylovú, tercbutylovú, n-pentylovú, neopentylovú, n-hexylovú, n-oktylovú, n-nonylovú alebo n-decylovú skupinu.

Výraz „alkylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atómami“ znamená v zmysle predloženého vynálezu zvyšky uhlíkovodíkov s 1 až 18 uhlíkovými atómami. Ako príklad možno uviesť metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú, n-butylovú, sek-butylovú, tercbutylovú, n-pentylovú, neopentylovú, n-hexylovú, n-oktylovú, n-nonylovú, n-decylovú, n-undecylovú, n-dodecylovú, n-tridecylovú, n-tetradecylovú, n-pentadecylovú, n-hexadecylovú, n-heptadecylovú alebo n-oktadecylovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo raz alebo viackrát substituované.

Výraz „alkenylová skupina s 2 až 10 uhlíkovými atómami“, prípadne „alkinylová skupina s 2 až 10 uhlíkovými atómami“ alebo „alkenylová skupina s 2 až 18 uhlíkovými atómami“, prípadne „alkinylová skupina s 2 až 18 uhlíkovými atómami“ znamená v zmysle predloženého vynálezu zvyšky uhlíkovodíkov s 2 až 8, prípadne s 2 až 18 uhlíkovými atómami. Ako príklady možno uviesť propenylovú, butenylovú, pentenylovú, hexenylovú, heptenylovú a oktenylovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo raz alebo viackrát substituované, prípadne propinylovú, butinylovú, pentinylovú, hexinylovú, heptinylovú a oktinylovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo raz alebo viackrát substituované.

Výraz „cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami“ znamená v zmysle predloženého vynálezu zvyšok cyklického uhlíkovodíka s 3 až 7 uhlíkovými atómami. Ako príklady možno uviesť cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú, cyklohexylovú, cykloheptylovú, cyklohexenylovú alebo cykloheptenylovú skupinu, ktoré sú nasýtené alebo nenasýtené, nesubstituované alebo raz alebo viackrát substituované. Pritom sa chápe pod pojmom „zodpovedajúci heterocyklus“ v zmysle predloženého vynálezu cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami, pri ktorej je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo dusíkom. Napríklad možno tu uviesť pyrrolidínovú, pyránovú, tiolanovú, piperidínovú alebo tetrahydrofuránovú skupinu.

Výraz „arylová skupina“ znamená v zmysle predloženého vynálezu fenylovú alebo naftylovú skupinu.

Výraz „alkylarylová skupina“ znamená v zmysle predloženého vynálezu alkylénom s 1 až 10 uhlíkovými

atómami substituované arylové skupiny, pričom výrazy arylová a alkylová skupina majú rovnaké významy, ako je uvedené. V tejto skupine sa uvádza obzvlášť benzarylová skupina.

Výraz „heteroarylová skupina“ znamená v zmysle predloženého vynálezu päťčlenné alebo šesťčlenné, prípadne nakondenzovaným kruhovým systémom vybavené aromatické zvyšky, ktoré obsahujú jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík a/alebo síru. V tejto skupine možno napríklad uviesť furánovú, tiofénovú, pyrolóvu, pyridínovú, pyrimidínovú, chinolínovú, izochinolínovú, ftalazínovú alebo chinazolinóvu skupinu.

V súvislosti s arylovou, alkylarylovou alebo heteroarylovou skupinou sa chápe v zmysle predloženého vynálezu pod pojmom „raz alebo viackrát substituovaný“ substitúcia kruhového systému atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, aminoskupinou, merkaptoskupinou, hydroxyskupinou alebo trifluórmetylovou skupinou; raz alebo viackrát substituovanou alebo nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami a alkinylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami; alebo arylovou skupinou, obzvlášť fenylovou skupinou; na jednom alebo rôznych atómoch.

Pod pojmom soli vytvorené s fyziologicky prijateľnými kyselinami sa chápu v zmysle predloženého vynálezu soli zodpovedajúcej účinnej látky s anorganickými, prípadne organickými kyselinami, ktoré sú fyziologicky prijateľné, obzvlášť pri aplikácii u ľudí a/alebo cicavcov. Obzvlášť výhodný je hydrochlorid.

Pri výhodných derivátoch aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):

R^1 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR^7 , $C(O)OR^7$ alebo SR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo skupinu $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

príčom obzvlášť výhodné je, keď $R^1 = R^5$, pričom:

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenylóvu, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$ a $C(O)OC_2H_5$ alebo fenylovú skupinu, pričom R^2 , X , R^3 a R^4 majú uvedený význam.

Ďalej sú výhodné deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), podľa predloženého vynálezu, v ktorých:

R^2 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH_3 , alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu, pričom R^1 , X , R^3 a R^4 majú uvedený význam.

Pri ďalších výhodných derivátoch aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), majú R^1 a R^2 rôzne významy alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou.

Pri rovnako výhodných derivátoch aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), je:

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu,

obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojitá väzba,

pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedený význam.

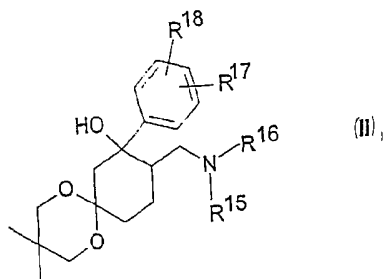
Pri ďalších derivátoch aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), sú:

R^3 a R^4 nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

R^3 a R^4 znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

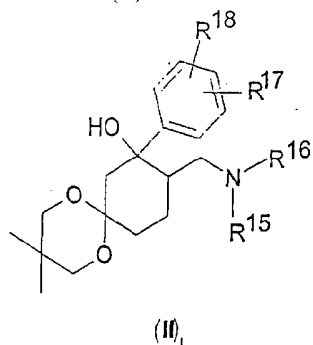
pričom R^1 , R^2 a X majú uvedený význam.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby už ako predmet vynálezu opísaných derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (Ia) alebo všeobecného vzorca (I), kde X znamená vodíkový atóm, pri ktorom sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



v ktorom má R^{15} význam zodpovedajúci R^3 , R^{16} význam zodpovedajúci R^4 , R^{17} význam zodpovedajúci R^1 a R^{18} význam zodpovedajúci R^2 , pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedené významy, s kyselinami, výhodne kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou mravčou alebo kyselinou octovou, pri teplote miestnosti. Potom sa produkt všeobecného vzorca (Ia) buď ako konečný produkt vyčistí, alebo sa produkt hydrogenuje katalyticky aktivovaným vodíkom na produkt všeobecného vzorca (I), kde X znamená vodíkový atóm a potom sa vyčistí. Hydrogenácia sa vykonáva výhodne na platine alebo paládiu ako katalyzátoroch, absorbovaných na nosnom materiáli, ako je aktívne uhlie, v etylesteri kyseliny octovej alebo alkohole s 1 až 4 uhlíkovými atómami, za tlaku 0,01 až 1,0 MPa a/alebo pri teplote 20 °C až 80 °C.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby už ako predmet vynálezu opísaných derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), kde X neznamená vodíkový atóm, pri ktorom sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



v ktorom má R^{15} význam zodpovedajúci R^3 , R^{16} význam zodpovedajúci R^4 , R^{17} význam zodpovedajúci R^1 a R^{18} význam zodpovedajúci R^2 , pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedené významy, s kyselinami, výhodne kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou mravčou alebo kyselinou octovou, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 5 °C. Potom sa produkt všeobecného vzorca (I), kde X znamená OH a sú nezmenené R^{15} až R^{18} , buď ako konečný produkt vyčistí, alebo sa ďalej spracováva. Keď sa má produkt nechať reagovať na zlúčeninu, kde X znamená atóm fluóru, chlór, bróm a jód, prípadne trifluórmetylovú skupinu, tak sa pomocou známych spôsobov ako substituent X stojaca hydroxyskupina zamení za fluór, chlór, bróm alebo jód, prípadne trifluórmetylovú skupinu. Keď sa má produkt nechať zreagovať na zlúčeninu, v ktorej X znamená skupinu OR^{13} , pričom R^{13} má uvedený význam, tak sa ako substituent X stojaca hydroxyskupina éterifikuje halogenidom všeobecného vzorca (III):

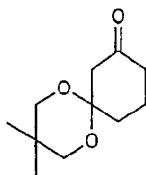


pričom R¹⁹ má význam R¹³. Keď sa má produkt nechať reagovať na zlúčeninu, v ktorej X znamená skupinu O-S(O₂)-C₆H₄-CH₃ alebo OC(O)R¹³, pričom R¹³ má uvedený význam, tak sa ako substituent X stojaca hydroxyskupina esterifikuje chloridom kyseliny všeobecného vzorca (IV):

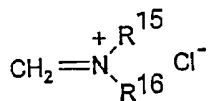


- 5 alebo $\text{Cl-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, pričom R^{20} má význam R^{13} . Nakoniec sa konečný produkt čistí.

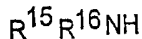
Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby východiskového produktu všeobecného vzorca (II) pre uvedený postup. Pritom sa najprv nechá reagovať 3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ón vzorca:



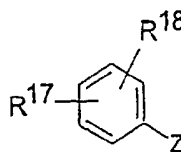
- 10 s imóniovými soľami všeobecného vzorca (V), prípadne s formaldehydom a aminom všeobecného vzorca (VI), pričom R^{15} má význam R^3 a R^{16} má význam R^4 , ktoré sú uvedené skôr.



(V)



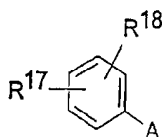
(VI)



(VII).

Potom sa takto získane Mannichove bázy nechajú reagovať s organokovovou zlúčeninou všeobecného vzorca (VII), v ktorom Z znamená MgCl, MgBr, MgI alebo lítium a R¹⁷ má význam R¹ a R¹⁸ má význam R², ktoré sú uvedené, pri teplote v rozmedzí -70 °C až 60 °C. Výhodné rozpúšťadlá pri tejto reakcii sú dietyléter alebo tetrahydrofurán. Reakcia s Grignardovou zlúčeninou všeobecného vzorca (VII) sa môže vykonávať za prítomnosti alebo bez prítomnosti spolupôsobiacej reagentie. Pri použití spolupôsobiacej reagentie je výhodný 1,2-dibrómetán.

- 20 Grignardove zlúčeniny všeobecného vzorca (VII), v ktorých Z znamená MgCl, MgBr alebo MgI, sú prevažne komerčne dostupné, dajú sa ale tiež vyrobiť reakciou halogénzlúčenín všeobecného vzorca (VIII), v ktorom A znamená chlór, bróm alebo jód a R¹⁷ má význam R¹ a R¹⁸ má význam R², ktoré sú uvedené, s horčíkom. Organolitné zlúčeniny všeobecného vzorca (VII), v ktorom Z znamená lítium, sa dajú získať reakciou halogénzlúčenín všeobecného vzorca (VIII), v ktorom znamená A chlór, bróm alebo jód, napríklad s roztokom n-butyllítia v hexáne, výmenou halogén - lítium.



(VIII).

- Za uvedených reakčných podmienok môžu hydroxyskupiny, merkaptoskupiny a aminoskupiny vstupovať do nežiaducich vedľajších reakcií. Je teda výhodné tieto vybrať ochrannými skupinami alebo v prípade aminoskupiny túto nahradiť nitroskupinou a v poslednom reakčnom kroku pred čistením ochrannej skupiny odštiepiť, prípadne nitroskupinu redukovať. Ďalším predmetom predloženej prihlášky je teda obmena opísaného spôsobu, pri ktorej je v R¹⁵ až R²⁰ vo vzorcoch (II) až (VII), ale prípadne tiež (VIII), aspoň jedna hydroxyskupina nahradená OSi(Ph)₂-tercbutylovou skupinou, aspoň jedna merkaptoskupina nahradená S-p-metoxymetylebenzylovou skupinou a/alebo aspoň jedna aminoskupina nahradená nitroskupinou a po skončení celej reakčnej sekvencie sa pred čistením reakčného produktu odštiepi OSi(Ph)₂-tercbutylová skupina tetraetylammóniumfluoridom v tetrahydrofuráne a/alebo sa odštiepi aspoň jedna p-metoxymetylebenzylová skupina pomocou kovového amínu, výhodne amínu sodného a/alebo sa aspoň jedna nitroskupina redukuje na aminoskupinu.

Ďalej nie sú karboxylové skupiny alebo tiokarboxylové skupiny za uvedených reakčných podmienok stabilné, takže je výhodné nechať reagovať ich metylestery a reakčný produkt po skončení celkovej reakčnej sekvencie pred čistením zmydelniť roztokom hydroxidu draselného, prípadne hydroxidu sodného, v metylalkohole pri teplote v rozmedzí 40 °C až 60 °C. Ďalším predmetom predloženého vynálezu je teda obmena

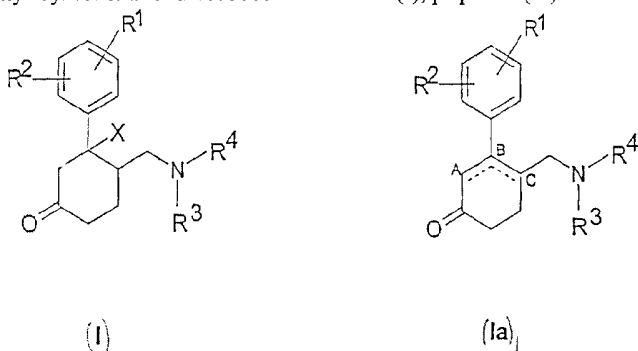
opísaného postupu, pri ktorej sa po skončení celkovej reakčnej sekvencie pred čistením konečného produktu produkt spôsobu s aspoň jednou C(O)OCH₃-skupinou, OC(O)OCH₃-skupinou a/alebo C(S)OCH₃-skupinou zmydelní pomocou roztoku hydroxidu draselného, prípadne hydroxidu sodného, v metylalkohole pri teplote v rozmedzí 40 °C až 60 °C.

- 5 Čistenie zlúčenín, získaných v jednotlivých reakčných sekvenciách, sa vykonáva kryštalizáciou alebo pomocou stĺpcovej chromatografie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia) sa dajú previesť s fyziologicky prijateľnými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová, kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina šťaveľová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina mandľová, kyselina 10 fumárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina glutámová a/alebo kyselina asparágová, známym spôsobom na svoje soli. Výhodne sa tvorba solí vykonáva v rozpúšťadle, ako je diizopropyléter, alkylestery kyseliny octovej, acetón a/alebo 2-butanón. Na výrobu hydrochloridov je obzvlášť vhodný trimetylchlórsilán v roztoku obsahujúcom vodu.

Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu sú toxikologicky neškodné, 15 takže sú vhodné ako farmaceutická účinná látka v liečivách.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú teda liečivá, ktoré ako účinnú látku obsahujú aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



v ktorých:

- 20 R¹ a R² sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R⁵ alebo YR⁵, pričom:
Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a
R⁵ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitro-
25 skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR⁶, pričom:
30 R⁶ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované,
arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;
skupinu OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷ alebo
35 S(O₂)R⁷, pričom:
R⁷ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR⁸, pričom:
40 R⁸ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;
45 arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo aryllovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ alebo S(O₂)NR⁹R¹⁰, pričom:
R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami,

líkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

- 5 R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

- 10 alebo R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

- 15 R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pričom vzniknutý naftýlový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný,

- 20 X je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $\text{OS}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} alebo $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, pričom:

- R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

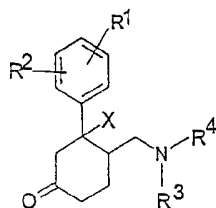
- 30 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba a

- R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

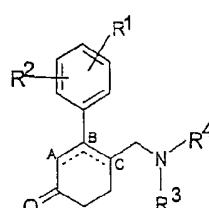
- 40 R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

- 45 R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridových solí.

Výhodné sú liečivá obsahujúce aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia)



(I)



(Ia)

v ktorých nezávisle od seba:

R^1 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR^7 , $C(O)OR^7$ alebo SR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo skupinu $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

pričom obzvlášť výhodné je, keď $R^1 = R^5$, pričom:

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenylovú, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$ a $C(O)OC_2H_5$ alebo fenylovú skupinu,

a/alebo R^2 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH_3 , alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu,

a/alebo R^1 a R^2 majú rôzne významy alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou,

a/alebo je

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu,

obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba,

a/alebo sú

R^3 a R^4 nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

R^3 a R^4 znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

a/alebo R^1 , R^2 a X, R^3 a/alebo R^4 majú uvedený význam.

Obzvlášť výhodné sú pritom liečivá, ktoré ako účinnú látku obsahujú aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, zvolený zo skupiny zahrnujúcej:

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifyenyl)ciklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyenyl)ciklohexanón],

rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyenyl)ciklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohexanón],

rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohexanón] alebo

4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyenyl)ciklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohex-2-enón,

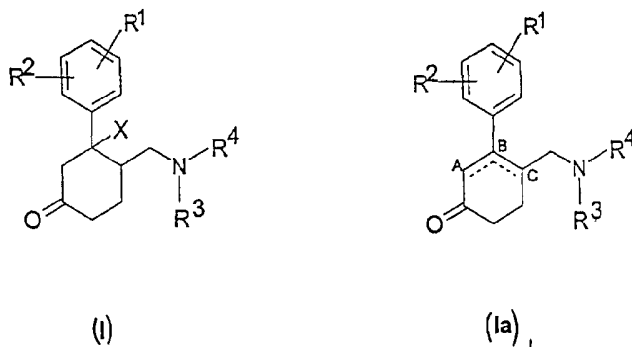
4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohex-2-enón,

rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohexanón,

- 4-dimetylaminometyl-3-(4-metoxifyfenyl)cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-naftalen-2-yl-cyklohex-2-enón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-naftalen-2-yl-cyklohexanón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 5 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(2-metoxifyfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohexanón,
 4-dimetylaminometyl-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohex-2-enón,
 rac-cis-3-bifenyl-4-yl-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 10 3-(3-difluórmetylfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 3-(3,4-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)cyklohex-2-enón,
 15 3-(3,5-dichlórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 rac-cis-3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 ako voľné bázy alebo vo forme solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochlori-
 dov.
- 20 Liečivá podľa predloženého vynálezu obsahujú okrem aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu nosiče, plnidlá, rozpúšťadlá, zriedovacie činidlá, farbivá a/alebo spojivá a môžu sa používať ako kvapalné liekové formy vo forme injekčných roztokov, kvapiek alebo štiav, ako polopevné liekové formy, ako pevné liekové formy vo forme granulátov, tabliet, peliet a kapsúl a vo forme náplastí alebo aerosólov. Voľba pomocných látok, ako i ich použité množstvá, závisí od toho, či sa má liečivo aplikovať orálne, paren-
 25 terálne, intravenózne, intraperitoneálne, intradermálne, intramuskulárne, intranazálne, bukálne, rektálne alebo miestne, napríklad na infekcie na koži, sliznice a do očí. Na orálnu aplikáciu sú vhodné napríklad prípravky vo forme tabliet, dražé, kapsúl, granulátov, kvapiek, štiav a sirupov, na parenterálnu, topickú a inhalačnú ap-
 30 likáciu sú vhodné napríklad roztoky, suspenzie, ľahko rekonstituovateľné suché prípravky, ako i spreje. Der-
 iváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu v depote, v rozpustenej forme alebo v náplastiach, prípadne za prídavku prostriedkov podporujúcich penetráciu kožou, sú vhodné perkutánne apli-
 kačné prípravky. Orálne alebo perkutánne aplikovateľné formy prípravkov môžu uvoľňovať deriváty ami-
 35 nometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu tiež protiahovane. Množstvo účinnej látky, apli-
 kované u pacientov, sa mení v závislosti od hmotnosti pacienta, od aplikačnej formy, indikácie a závažnosti ochorenia. Zvyčajne sa aplikuje 50 mg/kg až 500 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta aspoň jedného derivátu
 aminometyl-fenyl-cyklohexanónu.

Výhodne sa deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu používajú na ošet-
 renie bolesti, takže ďalším predmetom predloženého vynálezu je použitie aspoň jedného derivátu aminome-
 tyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



- 40 v ktorých:

R^1 a R^2 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:

Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

- 45 R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitro-
 skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami
 alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo
 viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú
 alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci hetero-

cyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:

R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované,

5 arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:

R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

20 R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; 30 arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

35 R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť raz alebo 40 viackrát substituovaný,

X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:

R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

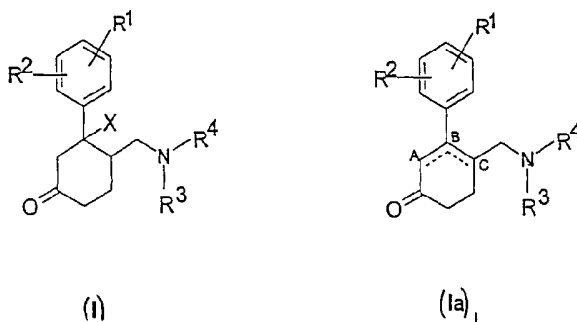
50 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba a

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

- 5 R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridových solí, na výrobu liečiv na ošetrovanie bolestí.

- 10 Prekvapujúco sa ukázalo, že deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa predloženého vynálezu sú veľmi vhodné na ďalšie indikácie, najmä na ošetrovanie močovej inkontinencie, dráždivého svrbenia a/alebo diarey, ale tiež v iných indikáciách. Ďalším predmetom predloženého vynálezu teda je použitie aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



v ktorých:

- 15 R^1 a R^2 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:
Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a
20 R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:
25 R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:
30 R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:
35 R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:
40 R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:
45 R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré

sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

- 5 R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

10 R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný,

- 15 X je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:

20 R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

- 25 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzby a

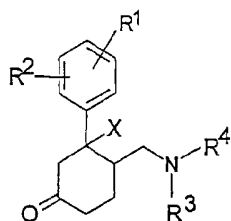
30 R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

- 35 R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

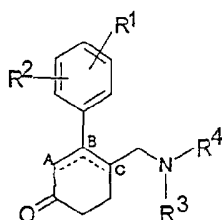
R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

- 40 vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridových solí, na výrobu liečiv na ošetrovanie inflamatórnych a alergických reakcií, depresii, zneužitia drog a/alebo alkoholu, gastritídy, kardiovaskulárnych ochorení, ochorení dýchacích ciest, kašľa, duševných ochorení a/alebo epilepsie, ako i najmä močovej inkontinencie, dráždivého svrbenia a/alebo diareu.

- 45 Výhodné je pritom použitie aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



(I)



(Ia)

v ktorých nezávisle od seba:

R^1 znamená R^5 , pričom:

- 50 R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú

skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR^7 , $C(O)OR^7$ alebo SR^7 , pričom:

- 5 R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo skupinu $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

- 10 R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

pričom obzvlášť výhodné je, keď $R^1 = R^5$, pričom:

- 15 R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenyllovú, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$ a $C(O)OC_2H_5$ alebo fenylovú skupinu,

a/alebo R^2 znamená R^5 , pričom:

- 20 R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH_3 , alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR^7 , pričom:

- 25 R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu, a/alebo R^1 a R^2 majú rôzne významy alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou,

a/alebo je

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

- 30 R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

- 35 R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu, obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba,

- 40 a/alebo sú

R^3 a R^4 nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

- 45 R^3 a R^4 znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

a/alebo R^1 , R^2 a X, R^3 a/alebo R^4 majú uvedený význam.

Obzvlášť výhodné je použitie aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, zvoleného zo skupiny zahrnujúcej:

- rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifyfenyl)cyklohexanón],
 50 rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyfenyl)cyklohexanón],
 rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyfenyl)cyklohexanón],
 rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón],
 rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón] alebo
 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyfenyl)cyklohex-2-enón,
 55 4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)-cyklohex-2-enón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-metoxifyfenyl)cyklohex-2-enón,
 60 4-dimetylaminometyl-3-naftalen-2-yl-cyklohex-2-enón,

rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-naftalen-2-yl-cyklohexanón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(2-metoxifyfenyl)cyklohexanón,
 5 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohexanón,
 4-dimetylaminometyl-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)-cyklohex-2-enón,
 rac-cis-3-bifenyl-4-yl-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 3-(3-difluórmetylfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 10 3-(3,4-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)cyklohex-2-enón,
 3-(3,5-dichlórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 15 rac-cis-3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 ako voľné bázy alebo vo forme solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochlori-
 dov.

V nasledujúcom je vynález bližšie objasnený pomocou príkladov bez toho, aby sa na ne obmedzoval.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady vyhotovenia ukazujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ich prípravu a s nimi vykonávané skúšky účinnosti.

Pritom platia zásadne nasledujúce údaje:

Výťažky vyrobených zlúčenín nie sú optimalizované.

Všetky teploty sú nekorigované.

Ako stacionárna fáza pre stĺpcovú chromatografiu sa používa silikagél 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

Skúšky pomocou chromatografie na tenkej vrstve sa vykonávajú na hotových HPTLC-doskách, Kieselgel 60 F 254 firmy E. Merck, Darmstadt.

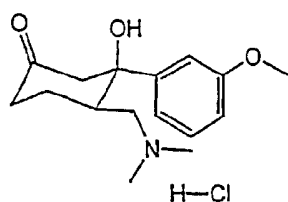
Pomery v zmesi pohyblivej fázy pre všetky chromatografické skúšky sa vždy uvádzajú ako objem/objem.

Údaj éter znamená dietyléter.

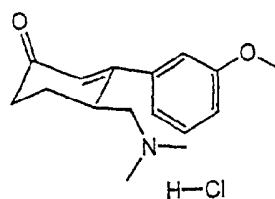
Pokiaľ nie je uvedené inak, používa sa petroléter s teplotou varu v rozmedzí 50 °C až 70 °C.

Príklad 1

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifyfenyl)cyklohexanón] (zlúčenina 1) a
 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifyfenyl)-cyklohex-2-enón (zlúčenina 6)



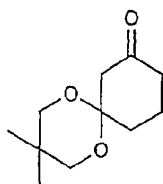
(1)



(6)

Stupeň 1

3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ón



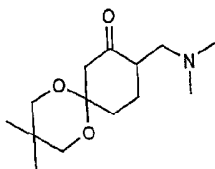
448,5 g 1,3-cyklohexándiónu, 416 g 2,2-dimetyl-1,3-propándiolu a 12 g kyseliny p-toluénsulfónovej sa
 dá do 3 000 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa zahrieva na odľučovaci vody k varu pod spätným chladi-

čom. Po skončení reakcie sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zmieša sa s 2 000 ml 32 % roztoku hydroxidu sodného. Fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje najprv roztokom hydrogenuhličitanu sodného (44,4 g hydrogenuhličitanu sodného, 850 ml vody) a potom 350 ml vody. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a potom sa rozpúšťa do vo vákuu odparí. Získa sa takto 345 g (50 % teórie) 3,3-

5 -dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ónu.

Stupeň 2

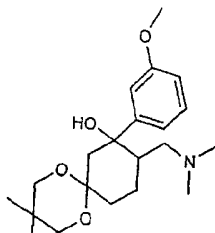
9-dimetylaminometyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ón



- 10 345 g 3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ónu sa rozpustí v 1 900 ml acetonitrilu p.a. Roztok sa ochladí na teplotu 0 °C a potom sa zmieša so 140 g N,N-dimetyletylénimóniumchloridu a kvapkou acetylchloridu. Reakčná zmes sa nechá miešať cez noc pri teplote miestnosti. Vyzrážaná biela látka sa odsaje, premyje sa acetónom a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 310 g hydrochloridu 9-dimetylaminometyl-1,5-dioxa-
- 15 spiro[5.5]undekan-8-ónu vo forme bielej pevnej látky. Kvôli uvoľneniu bázy sa pevná látka rozpustí vo vode a zmieša sa s ekvimolárnym množstvom nasýteného roztoku uhličitanu sodného. Potom sa nechá reakčná zmes miešať počas 1 hodiny a extrahuje sa trikrát vždy 500 ml etylesteru kyseliny octovej. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťa do sa vo vákuu odparí. Získa sa takto 300 g (68 % teórie) 9-dimetylaminometyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ónu.

20 Stupeň 3

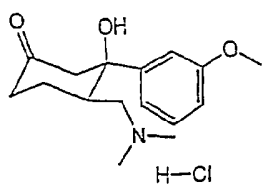
9-dimetylaminometyl-8-(3-metoxifynyl)-3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ol



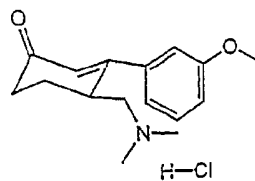
- Predloží sa 36 g horčíka do 150 ml tetrahydrofuránu p.a. a potom sa prikvpká 280,5 g 3-brómanizolu v 300 ml tetrahydrofuránu p.a. Reakčná zmes sa nechá reagovať počas 1 hodiny a potom sa ochladí na teplotu
- 25 20 °C. Pri tejto teplote sa prikvpká 290 g 9-dimetylaminometyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ónu v 700 ml tetrahydrofuránu p.a. a nechá sa reagovať cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa pri teplote 10 °C až 15 °C najprv prikvpká 200 ml 20 % roztoku chloridu amónneho, potom 300 ml vody a nakoniec 100 ml 32 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Fáza sa oddelí a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 400 ml etylesteru kyseliny octovej. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a potom sa rozpúšťa do vo vákuu odparí. Takto získaná surová báza sa zmieša s 1000 ml petroléteru a v názve uvedená zlúčenina začne po krátkom čase kryštalizovať. Po skompletizovaní kryštalizácie sa pridá 2 100 ml diizopropyléteru a mieša sa počas 2 hodín pri teplote 5 °C. Pevná látka sa odsaje, premyje sa diizopropyléterom a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 156 g (41,2 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky.

35 Stupeň 4

Hydrochlorid rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)-cyklohexanónu] (1) a hydrochlorid 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)-cyklohex-2-enónu (6)

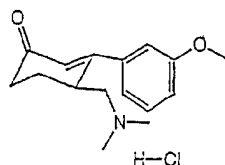


(1)



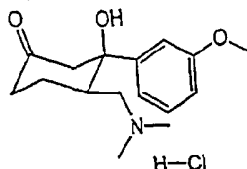
(6)

a) Hydrochlorid 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)-cyklohex-2-enónu (zlučienina 6)



182 g 9-dimetylaminometyl-8-(3-metoxifynyl)-3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-olu sa rozpusti v 1 200 ml tetrahydrofuránu a zmes sa ochladí na teplotu 5 °C. Pri tejto teplote sa pridá zmes 600 ml 32 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 600 ml vody, načo sa reakčná zmes mieša počas 72 hodín pri teplote miestnosti. Po skončení reakcie sa pri teplote 5 °C pridá 500 ml etylesteru kyseliny octovej a potom sa upraví pH reakčnej zmesi pomocou 32 % roztoku hydroxidu sodného na 12. Fáza sa potom rozdelí a vodná fáza sa trikrát premyje vždy 300 ml etylesteru kyseliny octovej. Organické fázy sa spoja, premyjú sa dvakrát vždy 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa odparí. Čistenie sa vykonáva pomocou tvorby hydrochloridu. Na to sa báza 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohex-2-enónu rozpustí v 500 ml acetónu a zmieša sa s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 63,6 g (78,9 % teórie) hydrochloridu 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohex-2-enónu.

b) Hydrochlorid rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)-cyklohexanónu] (zlučienina 1)

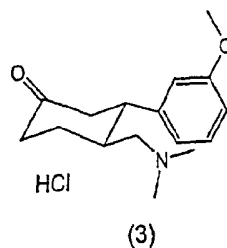
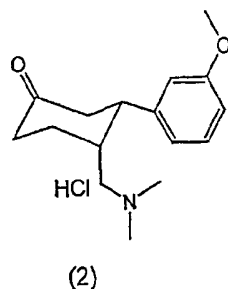


150 g 9-dimetylaminometyl-8-(3-metoxifynyl)-3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-olu sa rozpusti v tetrahydrofuráne a ochladí sa na teplotu -10 °C, načo sa prikvapká 1 000 ml zmesi vody a 32 % kyseliny chlorovodíkovej (5 : 1). Vsádzka sa nechá cez noc pri teplote 5 °C, potom sa pridá 750 ml dietyléteru a pomocou 200 ml 32 % roztoku hydroxidu sodného sa hodnota pH upraví na 12. Fáza sa potom oddelí a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 200 ml dietyléteru. Spojené organické fázy sa premyjú 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Báza rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu sa rozpustí v acetóne a zmieša sa s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 67 g (59 % teórie) hydrochloridu rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu] (zlučienina 1).

Príklad 2

Hydrochlorid rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu] (zlučienina 2) a

hydrochlorid rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu] (zlučienina 3)



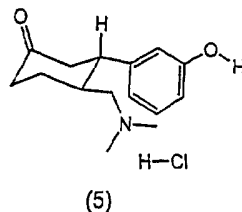
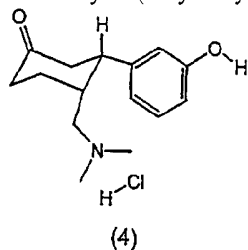
28,5 g 4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohex-2-enónu, vyrobeného podľa príkladu 1, stupeň 4a), sa rozpustí v 250 ml absolútneho metylalkoholu. Za miešania a prefukovania vysušeným dusíkom sa pridá 2,8 g paládia na uhlí (10 %) ako katalyzátor. Potom sa počas 5 hodín hydrogenuje za tlaku 0,02 MPa a teplotu 20 °C. Po filtrácii sa rozpúšťadlo vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu, metylalkoholu a diizopropyléteru 4 : 1 : 5 ako elučného činidla. Ako prvá produkčná frakcia sa získa 7,5 g rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu] vo forme olejovitej kvapaliny. Kvôli príprave hydrochloridu sa báza zmieša s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 7,2 g (25,4 % teórie) hydrochloridu rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanónu. Druhú

produkčná frakcia poskytuje 7,8 g rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxyfenyl)]-cyklohexanónu rovnako vo forme olejovitej kvapaliny. Kvôli príprave hydrochloridu sa báza zmieša s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 7,4 g (26,1 % teórie) hydrochloridu rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxyfenyl)]cyklohexanónu.

5

Príklad 3

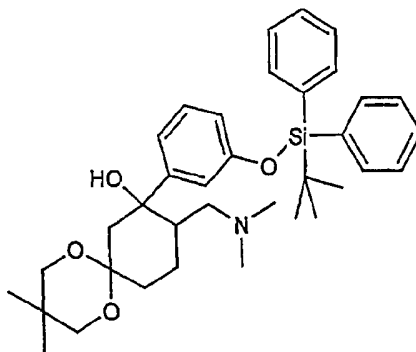
rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanón (zlučenina 4) a
rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanón (zlučenina 5)



10

Stupeň 1

8-[3-(tercetyl-difenyl-silanyloxy)-fenyl]-9-dimetylaminometyl-3,3-dimetyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ol

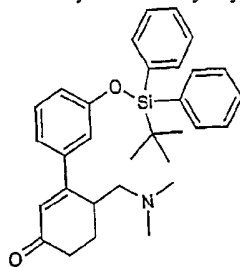


17,3 g horčíkových hoblín sa predloží do tetrahydrofuránu. Potom sa prikvpká 293 g (3-brómfenoxy)-tercetyl-difenylsilánu v 150 ml tetrahydrofuránu (za ľahkého varu pod spätným chladičom) a táto zmes sa nechá reagovať počas 1 hodiny. Potom sa pri teplote 20 °C prikvpká 142 g 9-dimetylaminometyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undekan-8-ónu, vyrobeného podľa príkladu 1, stupeň 2. Reakčná zmes sa mieša počas 10 hodín pri teplote miestnosti, načo sa pri teplote 10 °C až 15 °C hydrolyzuje 200 ml 20 % roztoku chloridu amónneho a potom 500 ml vody. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 300 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a potom sa rozpúšťadlo vo vákuu odstráni. Získaný zvyšok sa čistí na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a metylalkoholu 9 : 1. Získa sa takto 197 g (60 % teórie) v názve uvedenej zlučeniny.

25

Stupeň 2

3-[3-(tercetyl-difenyl-silanyloxy)-fenyl]-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón



197 g 8-[3-(tercetyl-difenyl-silanyloxy)fenyl]-9-dimetylaminometyl-3,3-di-metyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]-undekan-8-olu sa rozpustí v tetrahydrofuráne a ochladí sa na teplotu 5 °C. Pri tejto teplote sa prikvpká zmes 300 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 300 ml vody, načo sa reakčná zmes mieša počas 10 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa za chladenia ľadom pridá 400 ml etylesteru kyseliny octovej a hodnota pH sa upraví pomocou 32 % roztoku hydroxidu sodného na 12. Fáza sa oddelí a vodná fáza sa trikrát extrahuje

30

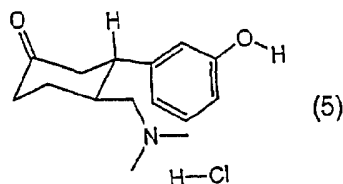
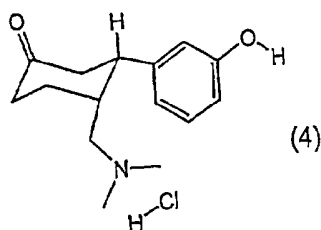
vždy 400 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa dvakrát premyjú vždy 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a potom sa rozpúšťadlo vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa čistí na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a metylalkoholu 1 : 1, pričom sa získa 68 g (42 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

5

Stupeň 3

rac-cis-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón] (4) a

rac-trans-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón] (5)



- 25 g 3-[3-(tercbutyl-difenyl-silanyloxy)-fenyl]-4-dimethylaminometyl-cyklohex-2-enónu sa rozpustí v 110 ml absolútneho metanolu a za miešania a prefukovania vysušeným dusíkom sa pridá 2,8 g paládia na uhlí (10 %) ako katalyzátora. Potom sa hydrogenuje počas 5 hodín pri tlaku 0,02 MPa a pri teplote 20 °C. Po filtrácii sa rozpúšťadlo vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa rozpustí v 60 ml tetrahydrofuránu, načo sa pri teplote miestnosti pridá 15 ml tetrabutylamóniumfluoridu. Po skončení reakcie sa vsádzka zmieša s vodou a potom sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli s použitím zmesi etylesteru kyseliny octovej, metylalkoholu a diizopropyléteru 4 : 1 : 5 ako elučného činidla. Ako prvá produkčná frakcia sa získa 5 g rac-cis-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanónu vo forme olejovitej kvapaliny. Kvôli príprave hydrochloridu sa báza rozpustí v acetóne a zmieša sa s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 4,8 g (32,9 % teórie) hydrochloridu rac-cis-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanónu. Druhá produkčná frakcia poskytne 3,5 g rac-trans-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanónu rovnako vo forme olejovitej kvapaliny. Kvôli príprave hydrochloridu sa báza rozpustí v acetóne a zmieša sa s ekvimolárnym množstvom vody a trimetylchlórsilánu. Vyzrážaný hydrochlorid sa odsaje a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 3,2 g (21,9 % teórie) hydrochloridu rac-trans-[4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)]cyklohexanónu.

Príklad 4

Nasledujúce zlúčeniny sa syntetizovali pomocou uvedených predpisov a štruktúry sú doložené pomocou NMR - skúšok.

- 4-dimethylaminometyl-3-fenyl-cyklohex-2-enón,
4-dimethylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohex-2-enón,
rac-trans-4-dimethylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,
rac-cis-4-dimethylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,
4-dimethylaminometyl-3-(4-metoxifyfenyl)cyklohex-2-enón,
4-dimethylaminometyl-3-naftalén-2-yl-cyklohex-2-enón,
rac-trans-4-dimethylaminometyl-3-hydroxy-3-naftalen-2-yl-cyklohexanón,
rac-trans-4-dimethylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
rac-cis-4-dimethylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
rac-cis-4-dimethylaminometyl-3-hydroxy-3-(2-metoxifyfenyl)cyklohexanón,
rac-cis-4-dimethylaminometyl-3-hydroxy-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohexanón,
4-dimethylaminometyl-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohex-2-enón,
rac-cis-3-bifenyl-4-yl-4-dimethylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
3-(3-difluórmetylfenyl)-4-dimethylaminometyl-cyklohex-2-enón,
4-dimethylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
3-(3,4-difluórfenyl)-4-dimethylaminometyl-cyklohex-2-enón,
4-dimethylaminometyl-3-(4-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
4-dimethylaminometyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)cyklohex-2-enón,
3-(3,5-dichlórfenyl)-4-dimethylaminometyl-cyklohex-2-enón,
3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimethylaminometyl-cyklohex-2-enón,
rac-cis-3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimethylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón.

Príklad 5

Farmakologické skúšky

Writhing-test

Antinociceptívna účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa skúša fenylichinómom indukovaným
5 Writhing-testom, modifikovaným podľa I. C. Hendershota a J. Forsaittha, opísaným v J. Pharmacol. Expl.
Ther., 125, 237 až 240 (1959) na myšiach. Na to sa použijú samce myši NMRI s hmotnosťou v rozmedzí 25
až 30 g. Skupiny po 10 zvieratách dostanú dávku substancie 10 minút po intravenóznom podaní zlúčeniny
podľa predloženého vynálezu na myš 0,3 ml 0,02 % vodného roztoku fenylichinónu (fenylbenzochinón, firma
Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za prídavku 5 % etylalkoholu a udržiavanie vo vodnom kúpeli pri teplot
10 te 45 °C), aplikované intraperitoneálne. Potom sa zvieratá umiestnia jednotlivito do pozorovacích kliebok. Po
mocou tlačidlového počítadla sa 5 až 20 minút po podaní fenylichinónu zisťuje počet bolesti indukovaných
naťahovacích pohybov (Writhing-reakcia = pretlačenie tela s vylúčením vedľajších extrémov). Ako kontrola
sa používajú zvieratá, ktoré dostanú len fyziologický roztok chloridu sodného i.v. a fenylichinón i.v.

15 Všetky substancie sa testujú v štandardných dávkach 10 mg/kg. Percentuálna inhibícia (% inhibície)
Writhing-reakcie substancií sa vypočítajú podľa nasledujúceho vzorca:

$$\% \text{ inhibície} = 100 - \frac{\text{Writhing-reakcia ošetrovaných zvierat}}{\text{Writhing-reakcia kontrolných zvierat}}$$

Všetky skúmané zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazovali stredne silný až silný analgetický účinok.

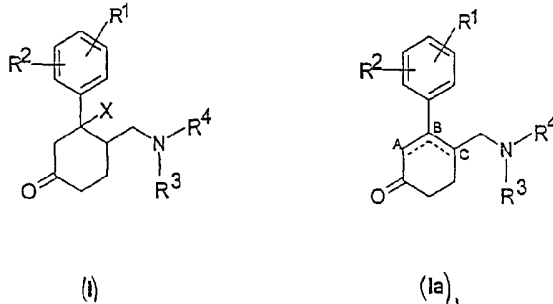
Získané výsledky zvolených Writhing-skušok sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1: Skúška analgézie vo Writhing-teste na myšiach

Zlúčenina	% inhibície Writhing-reakcie 10 mg/kg i.v.
2	96
3	92
4	100

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), tiež vo forme ich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i ich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridov:



v ktorých:

R^1 a R^2 sú nezávislé od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:

Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

R⁵ je zvolený zo skupiny zahnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroscupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo 40 viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenасыtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR⁶, pričom:

R⁶ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkynyllovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované.

arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:

R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alebo R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný,

X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:

R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

keď zlučenie nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzby a

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alke-

nylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkynylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované, pričom sú vylúčené:

- zlúčeniny, v ktorých $X = OH$, $R^2 = H$, R^3 a $R^4 = CH_3$ a R^1 súčasne R^5 , pričom $R^5 = OR^7$, kde $R^7 = H$, CH_3 , prípadne nesubstituovaná alebo substituovaná pyridylová, tienylová, tiazolylová alebo fenylová skupina, alebo $R^5 = OC(O)OR^7$, kde $R^7 =$ alkylová skupina s 1 až 5 uhlíkovými atómami, alebo $R^5 = OC(O)R^7$, kde $R^7 =$ alkylová skupina s 1 až 5 uhlíkovými atómami, $NH-C_6H_4$ -alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, skupina $C_6H_4-CH_2-N(alkyl)_2$ s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, $C_6H_4-CH_2-(N-4\text{-morfolino})$ -skupina, prípadne skupina $CHZ'-NHZ''$, kde Z' a Z'' sú rovnaké alebo rôzne a sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm a alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,
- alebo zlúčeniny, v ktorých $X =$ vodíkový atóm alebo podľa vzorca (Ia) je medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B vytvorená dvojité väzba, $R^2 = H$, R^3 a $R^4 =$ alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, arylová skupina alebo cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami a R^1 je súčasne H, alkoxy skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, O-cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami, O-arylová skupina alebo O-heterocyklylová skupina.

2. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých:

R^1 znamená R^5 , pričom:

- R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR^7 , $C(O)OR^7$ alebo SR^7 , pričom:

- R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo skupinu $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

- pričom obzvlášť výhodné je, keď $R^1 = R^5$, pričom:

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenylovú, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$ a $C(O)OC_2H_5$ alebo fenylovú skupinu,

pričom R^2 , X , R^3 a R^4 majú v predchádzajúcich nárokoch uvedený význam.

- 3. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa niektorého z nárokov 1 alebo 2, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých:

R^2 znamená R^5 , pričom:

- R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH_3 , alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu, pričom R^1 , X , R^3 a R^4 majú v niektorom z predchádzajúcich nárokov uvedený význam.

- 4. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa niektorého z nárokov 1 až 3, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých majú R^1 a R^2 rôzne významy alebo

R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou.

- 5. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa niektorého z nárokov 1 až 4, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých je:

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

- R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

- R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu, obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

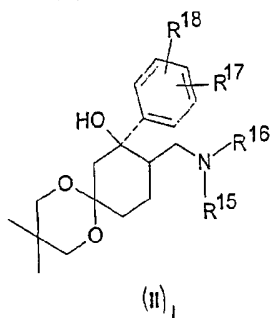
keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojitá väzba, pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú v niektorom z predchádzajúcich nárokov uvedený význam.

- 5 6. Deriváty aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa niektorého z nárokov 1 až 5, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých sú:

R^3 a R^4 nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

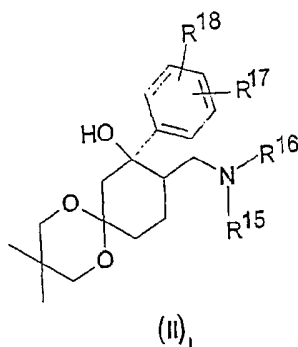
- 10 R^3 a R^4 znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; pričom R^1 , R^2 a X majú v predchádzajúcich nárokoch uvedený význam.

7. Spôsob výroby derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ia) alebo všeobecného vzorca (I), kde X znamená vodíkový atóm, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



v ktorom má R^{15} význam zodpovedajúci R^3 , R^{16} význam zodpovedajúci R^4 , R^{17} význam zodpovedajúci R^1 a R^{18} význam zodpovedajúci R^2 , pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú v nároku 1 uvedené významy, s kyselinami, výhodne kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou mravčou alebo kyselinou octovou, pri teplote miestnosti, načo sa produkt všeobecného vzorca (Ia) buď vyčistí alebo sa hydrogenuje katalyticky aktivovaným vodíkom, výhodne na platine alebo paládiu ako katalyzátoroch, absorbovaných na nosnom materiáli, ako je aktívne uhlie, výhodne v etylesteri kyseliny octovej alebo alkohole s 1 až 4 uhlíkovými atómami, za tlaku 0,01 až 1,0 MPa a/alebo pri teplote v rozmedzí 20 °C až 80 °C a potom sa produkt všeobecného vzorca (I), kde X znamená vodíkový atóm, čistí.

- 25 8. Spôsob výroby derivátov aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), kde X neznamená vodíkový atóm, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



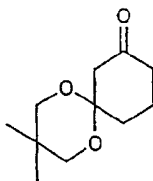
v ktorom má R^{15} význam zodpovedajúci R^3 , R^{16} význam zodpovedajúci R^4 , R^{17} význam zodpovedajúci R^1 a R^{18} význam zodpovedajúci R^2 , pričom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú v nároku 1 uvedené významy, s kyselinami, výhodne kyselinou chlorovodíkovou, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 5 °C, načo sa produkt všeobecného vzorca (I), kde X znamená OH a sú nezmenené R^{15} až R^{18} , buď vyčistí alebo sa ďalej spracováva, pričom keď X má znamenať atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, prípadne trifluórmetylovú skupinu, tak sa ako substituent X stojaca hydroxyskupina zamení za fluór, chlór, bróm alebo jód, prípadne trifluórmetylovú skupinu a keď X má znamenať skupinu OR^{13} , pričom R^{13} má v nároku 1 uvedený význam, tak sa ako substituent X stojaca hydroxyskupina éterifikuje halogenidom všeobecného vzorca (III):



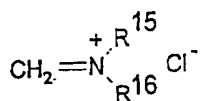
pričom R^{19} má význam R^{13} , alebo keď X znamená skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ alebo $OC(O)R^{13}$, pričom R^{13} má v nároku 1 uvedený význam, tak sa ako substituent X stojaca hydroxyskupina esterifikuje chloridom kyseliny všeobecného vzorca (IV):

alebo $\text{Cl-S(O)}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, pričom R^{20} má význam R^{13} a nakoniec sa konečný produkt čistí.

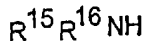
9. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 alebo 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pri výrobe východiskového produktu všeobecného vzorca (II) najprv nechá reagovať 3,3-dimetyl-1,5-dioxaspiro[5.5]-undekan-8-ón vzorca:



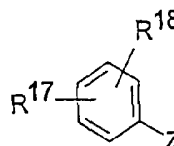
s imóniovými soľami všeobecného vzorca (V), prípadne s formaldehydom a aminom všeobecného vzorca (VI), pričom R^{15} má význam R^3 a R^{16} má význam R^4 , ktoré sú uvedené v nároku 1,



(V)



(VI)



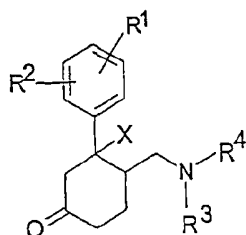
(VII)

- 10 a potom sa takto získané Mannichove bázy nechajú reagovať s organokovovou zlúčeninou všeobecného vzorca (VII), v ktorom Z znamená MgCl , MgBr , MgI alebo lítium a R^{17} má význam R^1 a R^{18} má význam R^2 , ktoré sú uvedené v nároku 1, pri teplote v rozmedzí -70°C až 60°C , výhodne v dietyléteri a/alebo tetrahydrofuráne.

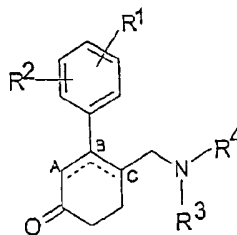
11. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pred záverečným čistením produkt spôsobu s aspoň jednou skupinou C(O)OCH_3 , OC(O)OCH_3 a/alebo C(S)OCH_3 zmydlní pomocou roztoku hydroxidu draselného, prípadne hydroxidu sodného, v metylalkohole pri teplote v rozmedzí 40°C až 60°C .

12. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v R^{15} až R^{20} vo vzorcoch (II) až (VII) aspoň jedna hydroxyskupina nahradí OSi(Ph)_2 -tercbutylovou skupinou, aspoň jedna merkaptoskupina sa nahradí S-p-metoxybenzylou skupinou a/alebo aspoň jedna aminoskupina sa nahradí nitroskupinou a bezprostredne pred čistením konečného produktu sa odštiepi OSi(Ph)_2 -terc-butylóva skupina tetrabutylamóniumfluoridom v tetrahydrofuráne a/alebo sa odštiepi aspoň jedna p-metoxybenzylóva skupina pomocou kovového amínu, výhodne amínu sodného a/alebo sa aspoň jedna nitroskupina redukuje na aminoskupinu.

13. Liečivo, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



(I)



(Ia)

v ktorých:

R^1 a R^2 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:

- 30 Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

- 35 R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasytenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci hetero-

cyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:

R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

5 arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:

10 R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:

15 R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

20 R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový

25 atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

30 alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

35 R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alebo

R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť raz alebo

40 viackrát substituovaný,

X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:

45 R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

50 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba a

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo

55 viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

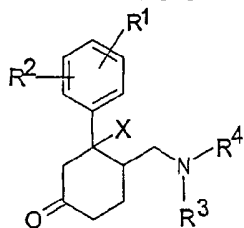
60 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba a

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

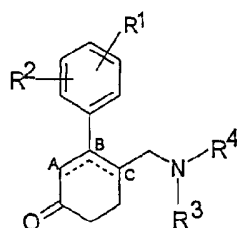
R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridových solí.

13. Liečivá, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že obsahujú aspoň jeden derivát amino-metyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



(I)



(Ia)

v ktorých nezávisle od seba:

R^1 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR^7 , $C(O)OR^7$ alebo SR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo skupinu $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

príčom obzvlášť výhodné je, keď $R^1 = R^5$, pričom:

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenylovú, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OCH_3$ a $C(O)OC_2H_5$ alebo fenylovú skupinu,

a/alebo R^2 znamená R^5 , pričom:

R^5 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH_3 , alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR^7 , pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu, a/alebo R^1 a R^2 majú rôzne významy alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou,

a/alebo je

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu $O-S(O_2)-C_6H_4-p-CH_3$ alebo $OC(O)R^7$, pričom:

R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu,

obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba,

a/alebo sú

- 5 R^3 a R^4 nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

R^3 a R^4 znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

- 10 a/alebo R^1 , R^2 a X, R^3 a/alebo R^4 majú niektorý v predchádzajúcich nárokoch uvedený význam.

14. Liečivá, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahujú aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, zvolený zo skupiny zahrnujúcej:

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)ciklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)ciklohexanón],

- 15 rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)ciklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohexanón],

rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohexanón] alebo

4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)ciklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohex-2-enón,

- 20 4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)ciklohex-2-enón,

rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-ciklohexanón,

4-dimetylaminometyl-3-(4-metoxifynyl)ciklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-naftalen-2-yl-ciklohex-2-enón,

- 25 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-naftalen-2-yl-ciklohexanón,

rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)ciklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)ciklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(2-metoxifynyl)ciklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)ciklohexanón,

- 30 4-dimetylaminometyl-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)ciklohex-2-enón,

rac-cis-3-bifenyl-4-yl-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-ciklohexanón,

3-(3-difluórmetylfenyl)-4-dimetylaminometyl-ciklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)ciklohex-2-enón,

3-(3,4-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-ciklohex-2-enón,

- 35 4-dimetylaminometyl-3-(4-fluórfenyl)ciklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)ciklohex-2-enón,

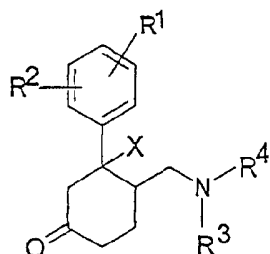
3-(3,5-dichlórfenyl)-4-dimetylaminometyl-ciklohex-2-enón,

3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-ciklohex-2-enón,

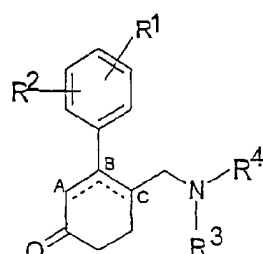
rac-cis-3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-ciklohexanón,

- 40 ako voľné bázy alebo vo forme solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, obzvlášť hydrochloridov.

15. Použitie aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



(I)



(Ia)

- 45 v ktorých:

R^1 a R^2 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:

Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz

alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo

5 viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:

R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré

10 sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré

15 sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:

20 R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

25 skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom: R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát

30 substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré

35 sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený

40 sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom: R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

45 R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-CH=CH-CH=CH-$, pričom vzniknutý naftyllový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný, X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $OS(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} alebo $OC(O)R^{13}$, pričom:

R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré

50 sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

55 keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzby a R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami,

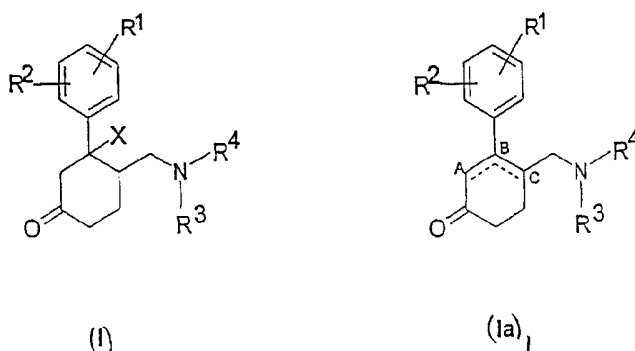
líkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochloridových solí, na výrobu liečiv na ošetrovanie bolestí.

16. Použitie aspoň jedného derivátu aminometyl-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia):



v ktorých:

R^1 a R^2 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej R^5 alebo YR^5 , pričom:

Y znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované a

R^5 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^6 , pričom:

R^6 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; skupinu OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ alebo $S(O_2)R^7$, pričom:

R^7 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^8 , pričom:

R^8 je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú alebo arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo skupinu NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ alebo $S(O_2)NR^9R^{10}$, pričom:

R^9 a R^{10} sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát

substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je jeden uhlíkový atóm kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{11} , pričom:

R^{11} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktoré sú raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo R^9 a R^{10} tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{12} , pričom:

R^{12} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; alebo

R^1 a R^2 tvoria spoločne skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť raz alebo viackrát substituovaný,

X je zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $\text{OS}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} alebo $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, pričom:

R^{13} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X , je podľa vzorca (Ia) vytvorená medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzba a

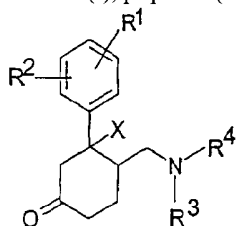
R^3 a R^4 sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený dusíkom, sírou alebo kyslíkom; alkylarylovú skupinu, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú; arylovú alebo heteroarylovú skupinu, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, alebo

R^3 a R^4 tvoria spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, nasýtenú alebo nenasýtenú, raz alebo viackrát substituovanú alebo nesubstituovanú, prípadne zodpovedajúci heterocyklus, pri ktorom je uhlíkový atóm v kruhu nahradený sírou, kyslíkom alebo skupinou NR^{14} , pričom:

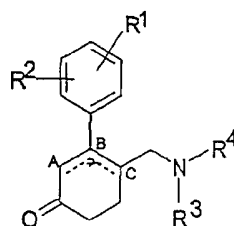
R^{14} je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

vo forme svojich diastereomérov alebo enantiomérov, ako i svojich voľných báz alebo solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydro-chloridových solí, na výrobu liečiv na ošetrovanie inflamatórnych a alergických reakcií, depresii, zneužívania drog a/alebo alkoholu, gastritídy, kardiovaskulárnych ochorení, ochorení dýchacích ciest, kašľa, duševných ochorení a/alebo epilepsie, ako i najmä močovej inkontinencie, dráždivého svrbenia a/alebo diareu.

17. Použitie podľa niektorého z nárokov 15 alebo 16, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že nezávisle od seba vo všeobecnom vzorci (I), prípadne (Ia):



(I)



(Ia)

R¹ znamená R⁵, pričom:

R⁵ je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; arylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná; skupinu OR⁷, C(O)OR⁷ alebo SR⁷, pričom:

R⁷ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne vodíkový atóm, trifluórmetylovú skupinu alebo metylovú skupinu alebo

skupinu S(O₂)NR⁹R¹⁰, pričom:

R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

pričom obzvlášť výhodné je, keď R¹ = R⁵, pričom:

R⁵ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú, etylovú, etenylovú, difluórmetylovú a trifluórmetylovú skupinu, skupinu SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃ a C(O)OC₂H₅ alebo fenylovú skupinu,

a/alebo R² znamená R⁵, pričom:

R⁵ je vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, skupinu SCH₃, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované; výhodne trifluórmetylovú skupinu; alebo skupinu OR⁷, pričom:

R⁷ je zvolený zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná; výhodne metylovú skupinu,

a/alebo R¹ a R² majú rôzne významy alebo R¹ a R² tvoria spoločne skupinu -CH=CH-CH=CH-, pričom vzniknutý naftylový systém môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný, výhodne atómom halogénu, O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinou,

a/alebo je

X zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu O-S(O₂)-C₆H₄-p-CH₃ alebo OC(O)R⁷, pričom:

R⁷ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené, raz alebo viackrát substituované alebo nesubstituované;

výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, hydroxyskupinu, skupinu O-S(O₂)-C₆H₄-p-CH₃ alebo OC(O)R⁷, pričom:

R⁷ znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu, obzvlášť vodíkový atóm alebo hydroxyskupinu;

alebo

keď zlúčenina nemá žiadny substituent X, podľa vzorca (Ia) sa vytvorí medzi uhlíkovým atómom A a uhlíkovým atómom B alebo uhlíkovým atómom B a uhlíkovým atómom C dvojité väzby,

a/alebo sú

R³ a R⁴ nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná a výhodne znamená metylovú skupinu alebo;

R³ a R⁴ znamenajú spoločne cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je nasýtená alebo nenasýtená, raz alebo viackrát substituovaná alebo nesubstituovaná;

a/alebo R¹, R² a X, R³ a/alebo R⁴ majú v niektorom z predchádzajúcich nárokov uvedený význam.

18. Použitie podľa niektorého z nárokov 15 alebo 16, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa ako účinná látka použije aspoň jeden derivát aminometyl-fenyl-cyklohexanónu, vybraný zo skupiny zahrnujúcej:

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanón],

rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohexanón],

rac-cis-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón],

rac-trans-[4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohexanón] alebo

4-dimetylaminometyl-3-(3-metoxifynyl)cyklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohex-2-enón,

4-dimetylaminometyl-3-(3-hydroxyfenyl)cyklohex-2-enón,

rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,

rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-fenyl-cyklohexanón,

- 4-dimetylaminometyl-3-(4-metoxifyfenyl)cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-naftalén-2-yl-cyklohex-2-enón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-naftalen-2-yl-cyklohexanón,
 rac-trans-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 5 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(2-metoxifyfenyl)cyklohexanón,
 rac-cis-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohexanón,
 4-dimetylaminometyl-3-(6-metoxynaftalen-2-yl)cyklohex-2-enón,
 rac-cis-3-bifenyl-4-yl-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 10 3-(3-difluórmetylfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(3-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 3-(3,4-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-fluórfenyl)cyklohex-2-enón,
 4-dimetylaminometyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)cyklohex-2-enón,
 15 3-(3,5-dichlórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-cyklohex-2-enón,
 rac-cis-3-(3,5-difluórfenyl)-4-dimetylaminometyl-3-hydroxy-cyklohexanón,
 ako voľné bázy alebo vo forme solí, vytvorených s fyziologicky prijateľnými kyselinami, najmä hydrochlori-
 dových solí.

20

Koniec dokumentu
