



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 103**

51 Int. Cl.:

C07C 217/52 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

C07C 233/41 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05011581 .5**

96 Fecha de presentación : **28.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1571140**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos.**

30 Prioridad: **29.09.2000 DE 100 49 481**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH
52099 Aachen, DE**

72 Inventor/es: **Sundermann, Bernd;
Sundermann, Corinna;
Buschmann, Helmut;
Finkam, Michael y
Kögel, Babett-Yvonne**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 317 103 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos.

La presente invención se refiere a derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos para la producción de medicamentos.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias para el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se documenta en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Los opioides clásicos, como la morfina, son muy eficaces para la terapia de los dolores severos a muy severos. Sin embargo, su utilización está limitada por sus conocidos efectos secundarios, por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento y desarrollo de tolerancia. Además son poco eficaces en caso de dolores neuropáticos o incidentales, padecidos en particular por pacientes de tumores.

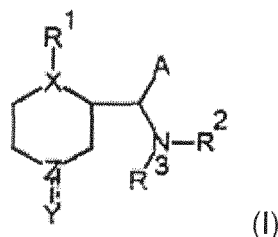
Uno de los objetivos que sirven de base a la invención consiste en poner a disposición nuevas sustancias con efecto analgésico que sean adecuadas para la terapia del dolor, en particular también del dolor crónico y neuropático.

Por consiguiente, un objetivo de la invención consiste en derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos de fórmula general I

25

30

35



donde

A se selecciona entre H o fenilo;

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo; fenilo o naftilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃) o un etinilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀) unido a través de un alquilen(C₁₋₃) o un etinilo; o furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃) o un etinilo; en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos seleccionados independientemente entre sí de entre

F, Cl, Br, I, OR¹⁸, SR¹⁸, SO₂R¹⁸, SO₂OR¹⁸, CN, COOR¹⁸, NR¹⁹R²⁰; alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH₂, SH u OH; o sililo;

seleccionándose R¹⁸ de entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

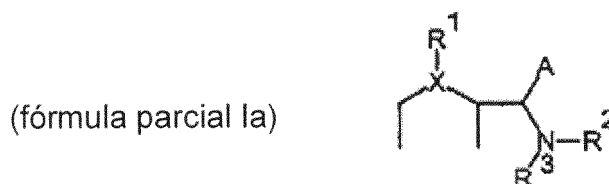
seleccionándose R¹⁹ y R²⁰ independientemente entre sí de entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o R¹⁹ y R²⁰ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; donde R²¹ se selecciona entre H, fenilo, alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

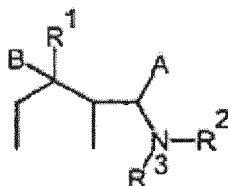
R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; o los grupos R² y R³ representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

seleccionándose R⁶ de entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

X en la fórmula I, según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



tiene el siguiente significado



donde B se selecciona entre OH, OR⁷, H, F, Cl o NR⁸R⁹,

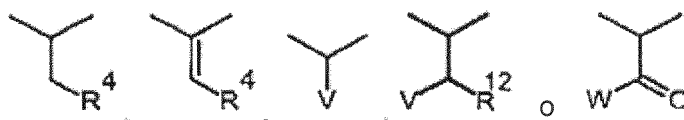
seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

seleccionándose R⁸ y R⁹, independientemente entre sí, de entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o los grupos R⁸ y R⁹ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; donde R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;



se selecciona entre



donde R⁴ se selecciona entre COR⁵; SO₂R⁵; alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R⁵ entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose V entre OR⁴ o NR⁴R¹¹;

seleccionándose W entre R¹¹, OR¹² o NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₇₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

ES 2 317 103 T3

debiendo entenderse por el concepto “sustituido” en relación con el alquilo y el cicloalquilo de R⁴, R⁵, R¹¹ y R¹², la sustitución con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y

debiendo entenderse por el concepto “sustituido” en relación con el naftilo, fenilo, furilo y tiofenilo de R⁴, R⁵, R¹¹ y R¹², la sustitución del naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo con R²³, OR²³, un halógeno, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi(C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₃₋₈), un cicloalquilo(C₃₋₈) o un alquilen(C₂₋₆); donde

el grupo R²³ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

los grupos R²⁴ y R²⁵, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

o los grupos R²⁴ y R²⁵ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; y donde el grupo R²⁶ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

Los compuestos según la invención presentan excelentes propiedades analgésicas.

En el sentido de esta invención, por el concepto “grupos alquilo o cicloalquilo” se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. En este contexto, alquilo(C₁₋₂) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C₁₋₃) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C₁₋₄) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C₁₋₅) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C₁₋₆) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C₁₋₇) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C₁₋₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C₁₋₁₀) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C₁₋₁₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C₃₋₄) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₅) representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₆) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₈) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₅) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₆) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₇) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₅₋₆) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C₅₋₇) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En cuanto al término “cicloalquilo”, éste también incluye cicloalquilos saturados en los que 1 ó 2 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N u O. No obstante, el concepto “cicloalquilo” también abarca en particular cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya ningún sistema aromático. Preferentemente, los grupos alquilo o cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH, y pirazolinona, oxapirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

En relación con alquilo y cicloalquilo, siempre que no se defina expresamente de otro modo, por el concepto “sustituido” en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de como mínimo un grupo hidrógeno (en caso dado varios grupos hidrógeno) por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, debiendo entenderse por “sustituido de forma múltiple” o “sustituido” en caso de sustitución múltiple que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales de forma múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en diferentes lugares como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F, Cl y OH. En cuanto al cicloalquilo, el grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C₁₋₃) o alquilo(C₁₋₃) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

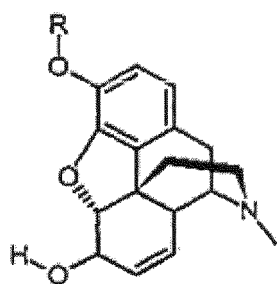
Por el concepto (CH₂)₃₋₆ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₁₋₄ se ha de entender -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₄₋₅ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos.

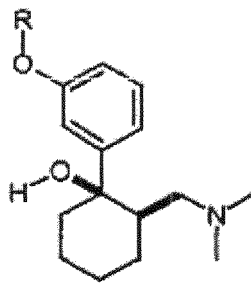
En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado), como anión, con como mínimo un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención - en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno - como catión, con como mínimo un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de ácidos determinados se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1b6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

El analgésico tramadol se utiliza desde hace años con éxito en muchos países para la terapia de dolores de intensidad media a fuerte. Estructuralmente derivado de la codeína y concebido originalmente como remedio contra la tos, ya en los primeros estudios se comprobó que el tramadol presenta un marcado efecto analgésico. Esto se explica actualmente por la fácil formación del metabolito M1 del tramadol, que presenta una clara afinidad por el subtipo μ del receptor opioide. Sin embargo, a diferencia del caso de la codeína o la morfina, se ha podido demostrar la participación de otros mecanismos, la inhibición de la reabsorción sinaptosomal de noradrenalina y serotonina, en el efecto analgésico del tramadol (M.C. Frink y col., *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 46 (1996) 1029-1036; K. Flick y col., *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 28 (1978) 107-113). No obstante, actualmente se considera que el efecto del M1 en el subtipo μ del receptor opioide es determinante para la eficacia analgésica. La interacción del M1 con este receptor es comparable a la de la morfina, es decir, además del átomo de nitrógeno básico, sobre todo el grupo OH fenólico que está metilado en la codeína o el tramadol es decisivo para la unión con el receptor opioide μ y la activación del mismo, lo que en definitiva conduce al efecto analgésico.

Codeína (R = CH₃)

Morfina (R = H)

Tramadol (R = CH₃)

M1 (R = H)

A mediados de los años 90 se descubrió que un sustituyente en la posición 4 del anillo de ciclohexano del tramadol intensifica el efecto analgésico. Esto no sólo es aplicable a los 3-fenoles, sino también a los 3-tiofenoles y profármacos (I. Gaudums y col., DE 19547766, Grünenthal GmbH, 1995).

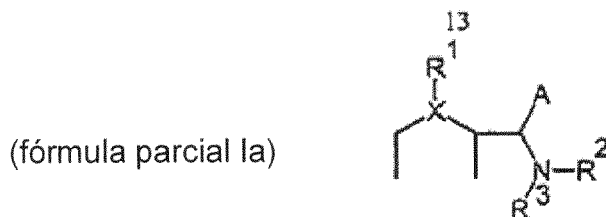
Los compuestos de fórmula general I no forman parte de esta invención cuando

A es hidrógeno;

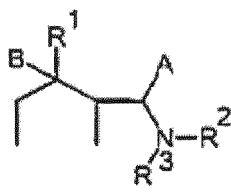
R¹ es un anillo fenilo sustituido de forma simple con O o S en la posición 3; y

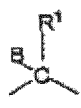
R² y R³ son ambos metilo; y

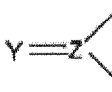
X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



tiene el siguiente significado



es decir, X significa  y B representa OH;

y al mismo tiempo el grupo  se selecciona entre



y R^4 se selecciona entre alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), cicloalquilmetilo(C_{5-7}), fenilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido.

Estos compuestos ya se dan a conocer en el documento DE 195 47 766 A1 (Graudums y col.). Sin embargo, como se puede observar en la fórmula I mostrada en dicho documento, los inventores también partieron de la base de que en principio es necesario un anillo fenilo sustituido de forma simple con O o S en la posición 3 para el efecto analgésico, en particular para el enlace μ . Esto también coincide con la teoría predominante descrita por ejemplo por Chen, Z. R.; Irvine, R. J.; Somogyi, A. A.; Bochner, F. "Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites". Life Sci. 1991, 48, 2165-2171.

Sorprendentemente, en esta invención se ha comprobado que esto no es ninguna condición previa para el enlace μ y en particular para la analgesia.

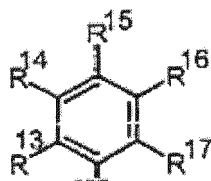
Por consiguiente, un objeto de esta invención consiste en derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que R^1 no es un anillo fenilo sustituido de forma simple con O o S en la posición 3.

También son correspondientemente preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención, en los que

R^1 se selecciona entre alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, furilo o tiofenilo; fenilo o naftilo unido a través de un alqueno(C_{1-3}) o un etinilo; cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente cicloalquilo(C_{3-6}), unido a través de un alqueno(C_{1-3}) o un etinilo; o furilo o tiofenilo unido a través de un alqueno(C_{1-3}) o un etinilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos seleccionados independientemente entre sí de entre

F, Cl, Br, I, OR^{18} , SR^{18} , SO_2R^{18} , SO_2OR^{18} , CN, $COOR^{18}$, $NR^{19}R^{20}$; alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH_2 , SH u OH; o sililo;

o R^1 corresponde a un compuesto de fórmula general II



II

donde

R^{13} , R^{15} y R^{17} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, OR^{18} , SR^{18} , SO_2R^{18} , SO_2OR^{18} , CN, $COOR^{18}$, $NR^{19}R^{20}$; alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH_2 , SH u OH; o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

R^{14} y R^{16} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, SO_2R^{18} , SO_2OR^{18} , CN, $COOR^{18}$, $NR^{19}R^{20}$; alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH_2 , SH u OH; o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o los grupos R^{13} y R^{14} o R^{14} y R^{15} , forman conjuntamente en cada caso el grupo OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ o $CH=CHNH$, y R^{15} - R^{17} o R^{13} R^{16} y R^1 , tienen el significado arriba indicado;

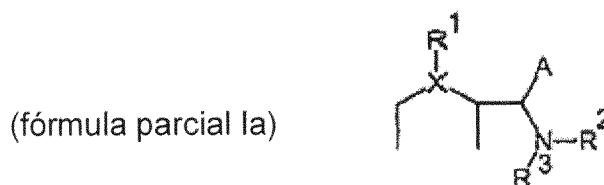
seleccionándose R^{18} de entre H, alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

seleccionándose R^{19} y R^{20} independientemente entre sí de entre H, alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-6}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

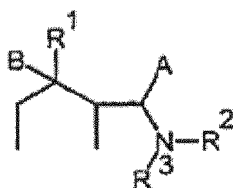
o R^{19} y R^{20} forman conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$; siendo R^{21} H, alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH_2 , SH u OH.

En el documento DE 195 47 766 A1 (Graudums y col.) también se parte de la base de que el ciclohexanol es necesario para lograr un efecto analgésico. Sin embargo, sorprendentemente esto no es necesario, como muestran los datos analgésicos de una serie de compuestos según la invención. Por consiguiente, también son preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



tiene el siguiente significado



donde B se selecciona entre OR⁷, H, F, Cl o NR⁸R⁹,

seleccionándose R⁷ de entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

R⁸ y R⁹ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o los grupos R⁸ y R⁹ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

donde R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH.

Sorprendentemente, existen sustancias según la invención en las que A de acuerdo con la fórmula general es fenilo, que presentan una afinidad por el receptor α mayor que, por ejemplo, la de los compuestos dados a conocer en el documento DE 195 47 766 A1, también cuando R¹ es un anillo fenilo sustituido de forma simple con O o S en la posición 3. De este modo, los compuestos según la invención ofrecen la posibilidad de reducir o evitar por completo los efectos secundarios vinculados con la unión al receptor μ .

No obstante, el efecto analgésico, en particular *in vivo*, sigue siendo naturalmente un criterio determinante.

Otro objeto preferente consiste en derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que A es hidrógeno. Éstos también son nuevos analgésicos.

Otros compuestos de fórmula general I no forman parte de esta invención cuando

R², R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre

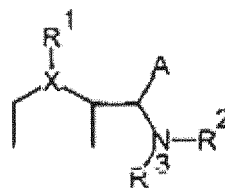
H, alquilo(C_{1-C10}) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C_{3-C7}) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o un heterociclo correspondiente en el que un átomo de C del anillo está sustituido por N, S u O, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

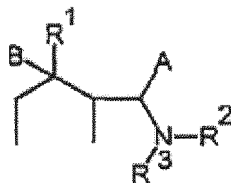
R² y R³ forman conjuntamente un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

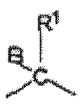
X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I

(fórmula parcial Ia)



tiene el siguiente significado



es decir, X significa  ;

ES 2 317 103 T3

A es hidrógeno;

R¹ es un anillo fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o doble;

B se selecciona entre

H, F, Cl, OH u OR⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁-C₁₀) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C₃-C₇) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o un heterociclo correspondiente en el que un átomo de C del anillo está sustituido por N, S u O, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

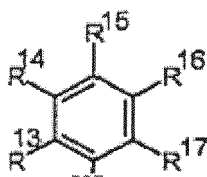
y al mismo tiempo el grupo $\text{Y}=\text{Z}$ significa $\text{V}-\text{CH}$;

donde V se selecciona entre OR⁴, seleccionándose R⁴ entre COR⁵ y R⁵ entre alquilo(C₁₋₆) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

En el documento WO 01/57232 A1 se describen compuestos de este tipo, que también se encuentran en parte en Gais H. J., Griebel C. y Buschmann H., Tetrahedron: Asymmetry 11, 917-928 (2000).

También son preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que

R¹ corresponde a un compuesto de fórmula general II



II

donde

R¹³, R¹⁵ y R¹⁷ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁸, SR¹⁸, SO₂R¹⁸, SO₂OR¹⁸, CN, COOR¹⁸, NR¹⁹R²⁰; alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH₂, SH u OH; o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, SO₂R¹⁸, SO₂OR¹⁸, CN, COOR¹⁸, NR¹⁹R²⁰; alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH₂, SH u OH; o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o los grupos R¹³ y R¹⁴ o R¹⁴ y R¹⁵ forman conjuntamente en cada caso el grupo OCH₂O, OCH₂CH₂O, CH=CHO, CH=C(CH₃)O o CH=CHNH, y R¹⁵-R¹⁷, o R¹³, R¹⁶ y R¹⁷, tienen el significado arriba indicado;

seleccionándose R¹⁸ entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

seleccionándose R¹⁹ y R²⁰ independientemente entre sí de entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o R¹⁹ y R²⁰ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; con R²¹ H, alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH₂, SH u OH;

y  se selecciona entre



donde

R^4 se selecciona entre H, COR^{5a} , SO_2R^5 ; alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo (C_{3-10}), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^5 entre alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C_{3-10}), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^{5a} entre cicloalquilo(C_{3-10}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C_{3-10}), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

V se selecciona entre OR^4 o NR^4R^{11} ;

W se selecciona entre R^{11} , OR^{12} o $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} y R^{12} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C_{7-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C_{3-10}), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenos(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

También son especialmente preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que A es hidrógeno.

También son preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que

R^2 y R^3 se seleccionan entre alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente CH_3 , en particular ambos son CH_3 ;

o los grupos R^2 y R^3 significan conjuntamente $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, seleccionándose R^6 entre H o alquilo(C_{1-6}) saturado, ramificado o no ramificado y no sustituido, en particular H o CH_3 .

Una forma de realización preferente de la invención consiste en derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención, en los que

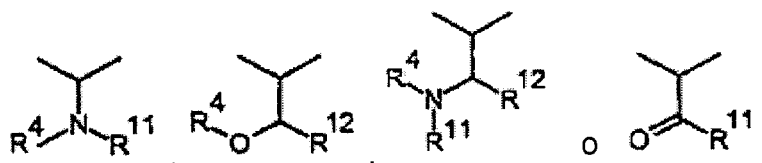
R^1 se selecciona entre alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; cicloalquilo(C_{3-6}), naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo; naftilo, fenilo o cicloalquilo(C_{3-6}) unido a través de un alquilenos(C_{1-3}) o un etinilo; o tiofenilo o furilo unido a través de un alquilenos(C_{1-3}) o un etinilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple, según la reivindicación 1.

ES 2 317 103 T3

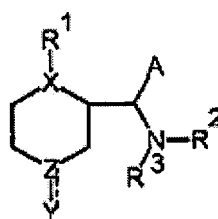
También son especialmente preferentes los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en los que



se selecciona entre



Un objeto totalmente preferente de la invención consiste en derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos de fórmula general I



(I)

donde

A es H o fenilo;

R¹ se selecciona entre naftilo o naftilo unido a través de un alquileo(C₁₋₃) o un etinilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre

F, Cl, Br, I, OR¹⁸, SR¹⁸, SO₂R¹⁸, SO₂OR¹⁸, CN, COOR¹⁸, NR¹⁹R²⁰; alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, NH₂, SH u OH; o sililo;

seleccionándose R¹⁸ entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀) o, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o R¹⁹ y R²⁰ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

donde R²¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

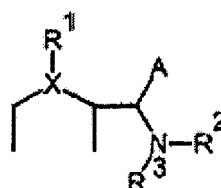
R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o los grupos R² y R³ representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

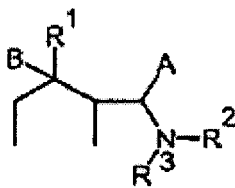
seleccionándose R⁶ entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I

(fórmula parcial Ia)



tiene el siguiente significado



, donde B se selecciona entre OH, OR⁷, H, F, Cl o NR⁸R⁹, donde

R⁷ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

R⁸ y R⁹ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o los grupos R⁸ y R⁹ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

seleccionándose R¹⁰ entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;



se selecciona entre



, donde

V se selecciona entre OR⁴,

seleccionándose R⁴ entre COR⁵, alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilo (C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

donde R⁵ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenio(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

En relación con estos derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos totalmente preferentes, en la forma de realización preferente

A se selecciona entre H o fenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente es igual a H;

y/o

R¹ se selecciona entre naftilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos seleccionados, independientemente entre sí, entre

F, Cl, Br, I, OR¹⁸; alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹⁸ entre H, alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado;

preferentemente R¹ se selecciona entre naftilo no sustituido o sustituido con OH u OCH₃;

y/o

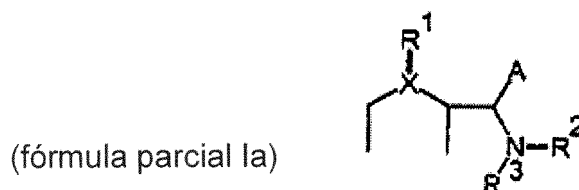
ES 2 317 103 T3

R^2 y R^3 se seleccionan entre alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, preferentemente CH_3 , en particular ambos son CH_3 ;

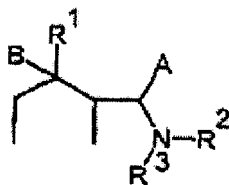
o los grupos R^2 y R^3 significan conjuntamente $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{4-5}$, en especial significan conjuntamente $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$, seleccionándose R^6 entre H o alquilo(C_{1-6}) saturado, ramificado o no ramificado y no sustituido, en particular H o CH_3 ;

y/o

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



se selecciona entre los siguientes significados



es decir, X significa , con B OH, OR^7 , H, F, Cl; seleccionándose R^7 entre alquilo(C_{1-4}) ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes de entre F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH;

preferentemente B se selecciona entre OH;

y/o



se selecciona entre , donde V se selecciona entre OR^4 ;

siendo R^4 COR^5 ; fenilo o bencilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; en particular COR^5 o bencilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^5 entre alquilo(C_{1-10}), en particular alquilo(C_{1-6}), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Otros compuestos según la invención especialmente preferentes se seleccionan entre el siguiente grupo:

- 4-benciloxi-1-(4-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluor-4-metilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-naftalen-2-ilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 5 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 10 • 4-benciloxi-1-(2-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 15 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 20 • 4-benciloxi-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 25 • 4-benciloxi-1-(2-clorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-pentilfenil)ciclohexanol;
- 30 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-isopropilfenil)ciclohexanol;
- 35 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,3-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 40 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-etilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-*o*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-isopropilfenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 60 • 1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fluor-4-metilfenil)ciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 1-(2-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 5 • 1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 10 • 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 15 • 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol;
- 3,4-dicloro-N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-benzamida;
- [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]amida de ácido naftalen-2-carboxílico;
- 25 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3-fenilpropionamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-nitrobenzamida;
- 30 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-metil-3-nitrobenzamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3,4,5-trimetoxibenzamida;
- 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-acetamida;
- 35 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3-nitrobenzamida;
- [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]amida de ácido furan-2-carboxílico;
- 40 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-fenoxiacetamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-trifluorometil-benzamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
- 45 • 2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(4-bromofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-1-(4-etilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-isopropilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-1-(2,4-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2-metilsulfanilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 60 • 2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 5 • 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 10 • 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluor-4-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-1-(3,5-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(4-bromo-3-fluorfenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-naftalen-1-il-4-fenetilciclohexanol;
- 25 • 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3-bromofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 4-bencil-2-dimetilaminometil-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 35 • 4-bencil-1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-bencil-2-dimetilaminometil-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 40 • 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- [2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-fluor-5-fenetilciclohexilmetil]dimetilamina;
- 50 • [2-fluor-5-(4-fluorobencil)-2-*p*-tolilciclohexilmetil]dimetilamina;
- bencil-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-ciclohexanol;
- 55 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 60 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-fenetil-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-feniletinilciclohexanol;
- 65 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(2-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 5 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-4-benciloxi-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 10 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-*o*-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol;
- 15 • 4-benciloxi-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometilbiciclohexil-1-ol;
- 20 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol;
- 25 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 30 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 35 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 40 • 4-benciloxi-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 45 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 50 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 55 • 4-(4-clorobencil)-1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 60 • 4-(4-clorobencil)-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 65 • 4-(4-clorobencil)-1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 5 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metilbencil)ciclohexanol;
- 10 • 1,4-bis(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol;
- 15 • 4-(4-clorobencil)-1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 20 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 25 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-*o*-tolilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol;
- 30 • 4-(4-clorobencil)-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometilbiciclohexil-1-ol;
- 35 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenetilciclohexanol;
- 40 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 45 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-trimetilsilaniletinil-ciclohexanol;
- 50 • 4-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 60 • 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-*o*-tolilciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 5 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)bicilohexil-1-ol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 25 • 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 30 • 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 35 • 1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1,4-bis(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 40 • 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metilbencil)ciclohexanol;
- 55 • 1-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 60 • 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-*o*-tolilciclohexanol;
- 5 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)biciclohexil-1-ol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 25 • 1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 35 • 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 45 • 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 60 • 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-*m*-tolilciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)biciclohexil-1-ol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenetilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 5 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 10 • 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 20 • 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- [5-benciloxi-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [5-(3-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 25 • [2-(3-metoxifenil)-5-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [5-(3-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 30 • [5-(4-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexanol;
- 35 • butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexanol;
- 40 • 4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-metoxibenzoato 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 45 • butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 50 • 3-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 55 • 3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- naftalen-2-carboxilato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 60 • 4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 65 • 3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;

ES 2 317 103 T3

- 4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 5 • 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 10 • 2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- (4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 15 • (3-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 20 • 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico;
- 25 • 2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-2-carboxílico;
- 2-hidroxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 30 • 4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 35 • 4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 40 • 2-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 45 • 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 50 • ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- (4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 55 • (3-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 60 • 3,5-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico;
- 65 • 2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-dimetilaminometil-1,4-bis(3-metoxifenil)-1,4-ciclohexanodiol;

ES 2 317 103 T3

- 6-(4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)naftalen-2-ol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol;
- 5 • butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-metilamino-ciclohexanol;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido valeriánico;
- 10 • [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo;
- 3-[2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-hidroxiciclohexil]fenol;
- 15 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 20 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 25 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-*p*-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol;
- 30 • 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(4-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 35 • [2,5-bis(4-fluorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,4-ciclohexanodiol;
- butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo;
- 40 • benzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 45 • 3-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 50 • 3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 55 • 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 3-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 4-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 60 • 2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 65 • 4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;

ES 2 317 103 T3

- 2,6-diflorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-cloro-5-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 5 • 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico;
- 2-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 10 • 3-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 15 • 3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 20 • 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 3-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 25 • 2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 30 • 4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2,6-difluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 35 • 2-cloro-6-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico;
- 40 • 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 45 • 4-(2-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 50 • 4-(2-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 55 • 4-(4-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 60 • 4-(4-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2,6-diclorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 65 • 4-(2,6-difluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-(2-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(3-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 5 • 4-(4-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(3-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 10 • 4-(4-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 15 • 4-(3-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(4-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 20 • 4-(3-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(4-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 25 • 4-(2,6-diclorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2,6-difluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo;
- 35 • 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol;
- 6-[2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-hidroxiciclohexil]naftalen-2-ol;

40 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, muy especialmente como sal clorhidrato o bisclorhidrato.

50 Las sustancias según la invención son toxicológicamente inocuas, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen como mínimo un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención, y en caso dado también aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

55 Además de como mínimo un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados, también materiales de vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granu-
60 lados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, apósitos o aerosoles. La selección de los materiales auxiliares, etc. y de las cantidades a utilizar de los mismos depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica o por inhalación son adecuadas las solu-
65 ciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la invención de forma retardada. En principio también se pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas a los medicamentos según la invención.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 1.000 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg de como mínimo un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención.

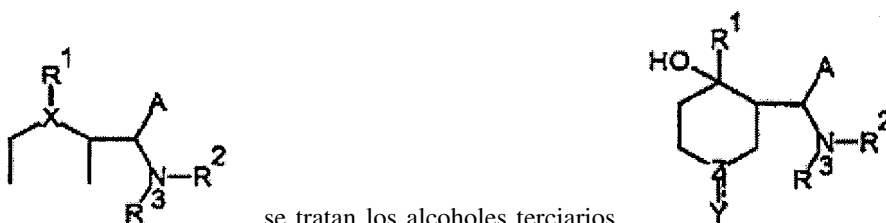
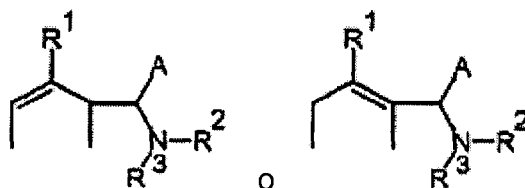
En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático o crónico. En este contexto puede ser preferible utilizar un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido, tal como se describe aquí, en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

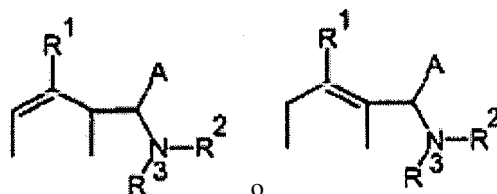
Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención tal como se describe en la siguiente descripción y en los ejemplos.

En el documento DE 19547766 (I. Graudums y col., Grünenthal GmbH, 1995) ya se han descrito algunos procedimientos para la preparación de compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula general I, que se utilizan aquí de forma análoga. Para la preparación de las sustancias según la invención de fórmula general I en las que A no significa hidrógeno, los procedimientos descritos por Graudums y col. se combinaron con procedimientos conocidos en la literatura para la síntesis de bases de Mannich sustituidas (Risch y col., Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929; Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533; Synlett (1997) 974-976).

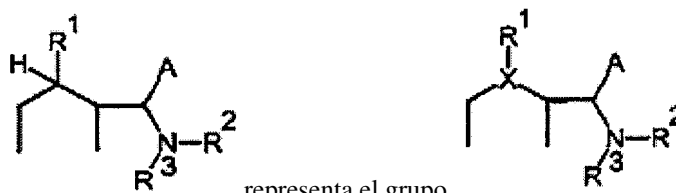
Para la preparación de sustancias en las que las olefinas



representan el grupo , se tratan los alcoholes terciarios , dado en caso en un disolvente o en una mezcla de disolventes, a temperaturas entre 20 y 120°C, con ácidos orgánicos o inorgánicos o con otros agentes deshidratantes, tales como haluros de ácido. Preferentemente se utiliza ácido fórmico o ácido bromhídrico. Dependiendo de las condiciones de reacción elegidas, de este modo se obtiene preferente o exclusivamente una de las olefinas arriba indicadas.



Mediante reducción del enlace doble CC de estas olefinas



tuvieron compuestos según la invención en los que representa el grupo . Para ello, las olefinas se hidrataron preferentemente bajo atmósfera de hidrógeno o también bajo sobrepresión de hidrógeno, en presencia de un metal de transición, que en caso dado estaba unido a un soporte.

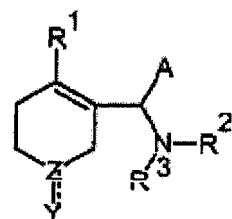
Mediante la reacción de los alcoholes terciarios

con ácido clorhídrico a temperaturas entre

-20 y +20°C se obtuvieron los derivados clorados

la concentración del ácido clorhídrico utilizado y el empleo de un disolvente añadido en caso dado influyen en el desarrollo de la reacción. Bajo condiciones extremas, es decir, utilizando ácido clorhídrico concentrado, tiempos de

reacción largos o temperaturas elevadas, en esta reacción también se obtuvieron las olefinas



Mediante la reacción de los alcoholes terciarios

con reactivos de fluoración, tal como tri-

fluoruro de dimetilaminoazufre (DAST) o Deoxofluor®, se obtuvieron los derivados fluorados

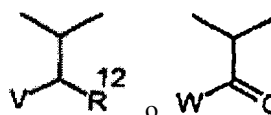
Para la preparación de las sustancias según la invención en las que R^4-N-R^{11} representa el grupo

se sometieron a reacción las cetonas

con amoníaco o con sales de amoníaco, aminas primarias

o secundarias, bajo condiciones de reducción. Para ello son adecuados numerosos procedimientos conocidos en la literatura (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989). Preferentemente se utilizaron hidruros complejos, como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o, de forma especialmente preferente, triacetoxiborohidruro de sodio. Siempre que de este modo se obtengan aminas primarias o secundarias, éstas se pueden transformar en amidas con haluros de ácido o con ácidos de acuerdo con métodos conocidos en la literatura, alquilar con haluros de alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo de acuerdo con métodos conocidos en la literatura, o aminorar por reducción con aldehídos también de acuerdo con métodos conocidos en la literatura (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989).

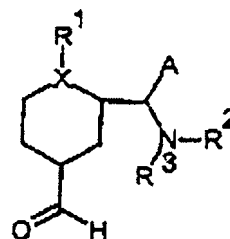
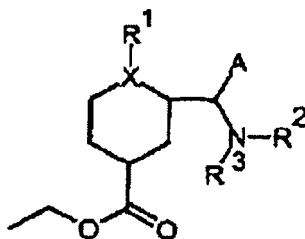
La preparación de las sustancias según la invención en las que



o $\text{W}-\text{C}(=\text{O})$ representan el gru-



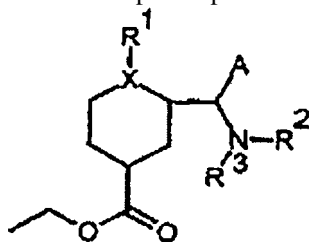
po se puede llevar a cabo de acuerdo con numerosos métodos conocidos en la literatura (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989). Entre otros



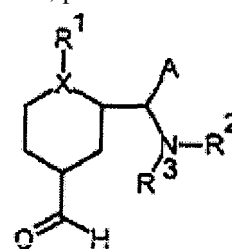
métodos se puede partir del éster

y/o del aldehído

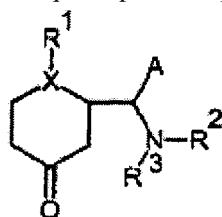
. El éster



se puede obtener de acuerdo con los procedimientos arriba descritos, partiendo del etil



éster de ácido ciclohexanon-4-carboxílico, que se puede adquirir comercialmente. El aldehído



se puede obtener a partir de la cetona, por ejemplo mediante reacción de Wittig con cloruro o bromuro de metoximetilfosfonio y disociación ácida del éter enólico formado en primer lugar (G. Wittig y col., Chem. Ber. 95 (1962) 2514-2525; S. O. Bhanot *et al.*, J. Chem. Soc. C (1968) 2583-2588).

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, en particular para el tratamiento del dolor, de un mamífero no humano o humano que requiera un tratamiento contra el dolor, en particular el dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

La invención se explica más detalladamente a continuación por medio de ejemplos, sin limitarla a los mismos.

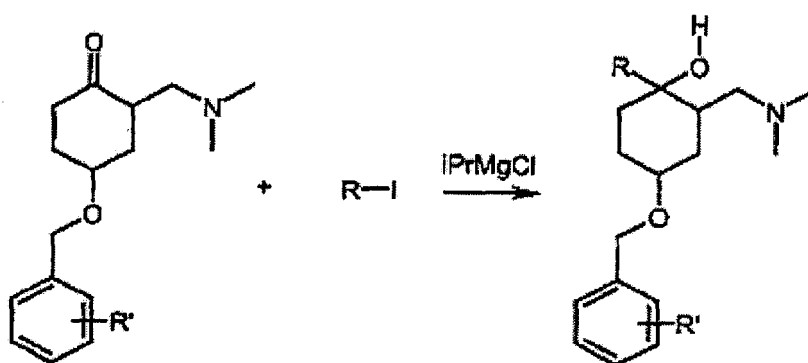
Ejemplos

Los siguientes ejemplos presentan compuestos según la invención además de su síntesis y también análisis de eficacia realizados con los mismos.

Son aplicables las siguientes indicaciones:

Las sustancias químicas y los disolventes utilizados se han obtenido comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o se han sintetizado.

La analítica se ha realizado a través de espectroscopía NMR, espectroscopía de masas ESI o HPLC.

Reacción de Grignard 1**Ecuación de reacción:****Instrucciones Generales de Trabajo 1 (AAV 1):**

El recipiente de reacción se desgasificó en un armario de secado. Después se cargó el yoduro de arilo y se mezcló con 1 ml de THF. A una temperatura de -20°C se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio y la mezcla se agitó durante 60 minutos antes de añadir la base de Mannich y otros 0,25 ml de THF. Después se dejó que la carga se descongelara lentamente bajo agitación hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación a lo largo de una noche. A continuación se enfrió de nuevo a -20°C y se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio.

La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 3 ml de éter cada una. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío a 40°C . La purificación se llevó a cabo mediante precipitación del clorhidrato: disolución de la base cruda en aproximadamente 10 ml de 2-butanona por cada gramo de base; adición de medio equivalente molar de agua, seguido de 1,1 equivalentes molares de clorotrimetilsilano; y agitación de la mezcla durante la noche. Si no se formaba ningún clorhidrato, ni siquiera al enfriar la mezcla a aproximadamente 4°C , la carga de precipitación se recogía en el doble de volumen de agua y se lavaba con tres porciones pequeñas de éter y la fase acuosa se ajustaba a un valor alcalino con un poco de hidróxido sódico aproximadamente al 30% y se extraía tres veces con éter ("extracción ácido-base"). Estos últimos extractos se reunían de nuevo y se sometían a una nueva precipitación del clorhidrato.

Carga A: $\text{R}' = \text{H}$ (Ejemplos 1 a 28)

2,68 mmol (700 mg) base de Mannich (1,22M en THF)

5,36 mmol yoduro de arilo (R-I)

4,02 mmol (2,01 ml) solución de cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF)

1,25 ml THF

2 ml disolución de cloruro de amonio al 20%

y también éter y sulfato de magnesio para la elaboración.

ES 2 317 103 T3

Carga B: R' = 4-F (Ejemplos 29 a 50)

2,15 mmol (600 mg) base de Mannich (1,00M en THF)

4,30 mmol yoduro de arilo (R-I)

3,22 mmol (1,61 ml) solución de cloruro de isopropil-magnesio (2M en THF)

1,25 ml THF

2 ml disolución de cloruro de amonio al 20%

y también éter y sulfato de magnesio para la elaboración.

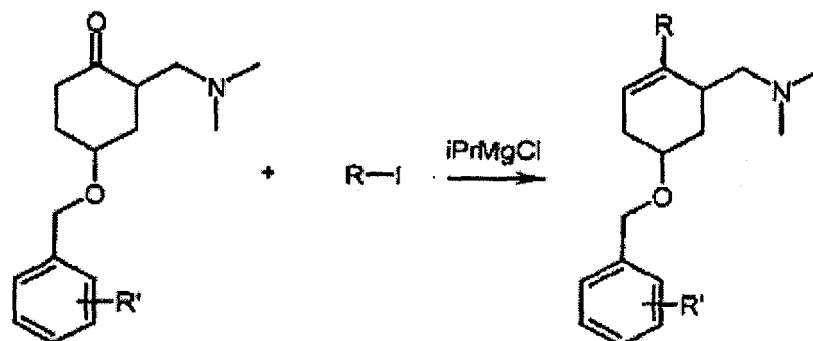
Ejp.		Yoduro de arilo	Rendimiento	Purificación
Nº			g de clorhidrato	Extracción ácido-base
1		1-bromo-4-yodobenceno	0,190	
2		1-yodo-4-trifluorometilbenceno	0,310	
3		1,2-difluor-4-yodobenceno	0,172	x
4		2-fluor-4-yodotolueno	0,098	x
5		4-yodo-1,2-diclorobenceno	0,340	
6		1-yodonaftaleno	0,191	x
7		4-yodo-1,2-dimetilbenceno	0,246	x
8		2-fluor-5-yodotolueno	0,167	x
9		4-fluor-2-yodotolueno	0,148	x
10		1-cloro-2-fluor-4-yodobenceno	0,151	x
11		4-cloro-2-yodoanisol	0,556	x
12		1-bromo-2-yodobenceno	0,208	x
13		2-yodoanisol	0,644	
14		1-yodo-2-metilsulfanilbenceno	0,665	
15		1-cloro-4-yodobenceno	0,194	x

ES 2 317 103 T3

16	1-bromo-3-yodobenceno	0,152	x
17	1-bromo-2-fluor-4-yodobenceno	0,287	x
18	4-yodoanisol	0,296	X
19	1-cloro-2-yodobenceno	0,218	x
20	1-yodo-3-trifluorometilbenceno	0,240	x
21	1-yodo-4-pentilbenceno	0,164	
22	2-yodo-1,4-dimetilbenceno	0,084	x
23	1-yodo-4-isopropilbenceno	0,151	x
24	1-yodo-2,3-dimetilbenceno	0,127	x
25	1-fluor-3-yodobenceno	0,195	x
26	1-yodo-3,5-bis(trifluorometil)benceno	0,220	
27	1-etil-4-yodobenceno	0,096	x
28	3,5-dicloro-5-yodobenceno	0,349	
29	2-yodotolueno	0,083	x
30	4-yodotolueno	0,105	x
31	2-yodo-1,4-dimetilbenceno	0,089	
32	4-yodo-1,2-dimetilbenceno	0,066	x
33	1-yodo-3,5-dimetilbenceno	0,098	
34	1-yodo-4-isopropilbenceno	0,129	x
35	1-fluor-3-yodobenceno	0,065	x
36	1-fluor-4-yodobenceno	0,100	x
37	1,2-difluor-4-yodobenceno	0,081	
38	2-fluor-4-yodotolueno	0,161	
39	2-fluor-5-yodotolueno	0,105	
40	1-cloro-2-yodobenceno	0,077	
41	1-cloro-3-yodobenceno	0,212	
42	1-cloro-4-yodobenceno	0,107	
43	1,2-dicloro-4-yodobenceno	0,255	
44	1-cloro-2-fluor-4-yodobenceno	0,092	
45	1,3-dicloro-5-yodobenceno	0,183	
46	4-cloro-2-yodoanisol	0,173	x
47	1-yodo-4-trifluorometilbenceno	0,106	
48	1-yodo-3,5-bis(trifluorometil)benceno	0,087	
49	2-yodoanisol	0,243	x
50	1-yodo-2-metilsulfanilbenceno	0,240	x

Reacción de Grignard con eliminación 1

Ecuación de reacción:



Realización: véase AAV 1.

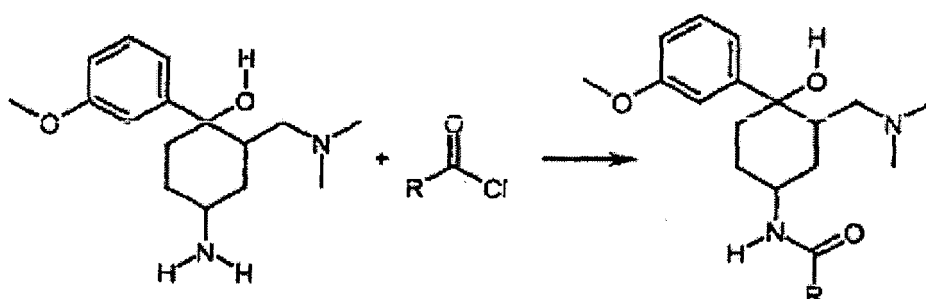
Carga A: R' = H (Ejemplo 51)

Carga B: R' = 4-F (Ejemplo 52)

Ejemplo de referencia	Yoduro de arilo	Rendimiento	Purificación
Nº		g de clorhidrato	Extracción ácido-base
51	2-yodotiofeno	0,308	x
52	2-yodotiofeno	0,102	

Acilación 1

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 2 (AAV 2):

El equipo se desgasificó en un armario de secado. Después se cargó el cloruro de ácido y se mezcló con 1 ml de diclorometano. A una temperatura de -10°C se añadió trietilamina y la mezcla se agitó durante 20 minutos, antes de añadir la amina disuelta en 4 ml de diclorometano. Después se dejó que la carga se descongelara lentamente bajo agitación hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación a lo largo de una noche.

ES 2 317 103 T3

Después se añadió una disolución diluida de hidróxido de potasio a temperatura ambiente y a continuación se centrifugó. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío a 40°C. La purificación se llevó a cabo mediante precipitación del clorhidrato, dado el caso después de extracción de ácido-base (véase AAV 1).

Carga A: (Ejemplos 53 a 62)

3,59 mmol (1,00 g) 4-amino-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

5,39 mmol cloruro de ácido (RCOCl)

9,74 mmol (1,36 ml) trietilamina

5 ml diclorometano

2 ml solución de hidróxido de potasio (2M)

y también sulfato de magnesio para la elaboración.

Carga B: (Ejemplos 63 y 64)

2,16 mmol (600 mg) 4-amino-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

3,23 mmol cloruro de ácido (RCOCl)

4,31 mmol (0,60 ml) trietilamina

3 ml diclorometano

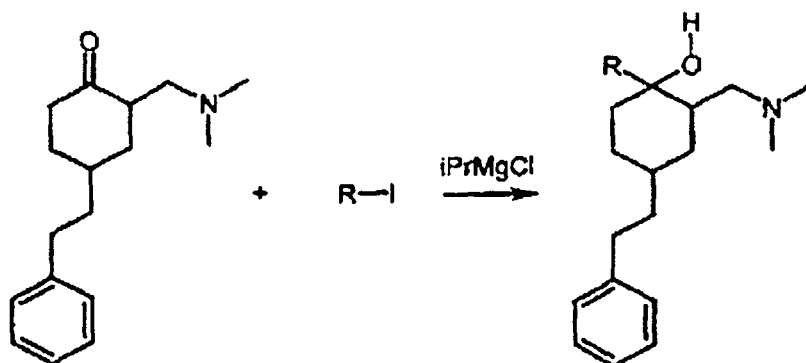
1,5 ml disolución de hidróxido de potasio (2M)

y también sulfato de magnesio para la elaboración.

Ejemplo	Cloruro de ácido	Rendimiento	Purificación
Nº		g de clorhidrato	Extracción ácido-base
53	cloruro de 3,4-diclorobenzoílo	0,627	
54	cloruro de 2-naftoílo	0,512	
55	cloruro de 3-fenilpropionilo	0,119	
56	cloruro de 4-nitrobenzoílo	0,975	
57	cloruro de 4-metil-3-nitrobenzoílo	0,656	
58	cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo	0,236	x
59	cloruro de 4-clorofenoxiacetilo	0,639	x
60	cloruro de 3-nitrobenzoílo	0,302	x
61	cloruro de 2-furoílo	0,746	x
62	cloruro de fenoxiacetilo	0,527	x
63	cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo	0,212	x
64	cloruro de 4-metoxibenzoílo	0,510	x

Reacción de Grignard 2

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 3 (AAV 3):

El equipo se desgasificó y se ventiló con nitrógeno. Después se cargó el yoduro de arilo y se mezcló con 1 ml de THF. A una temperatura de -20°C se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio y la mezcla se agitó durante 60 minutos antes de añadir la base de Mannich y otros 0,25 ml de THF. Después se dejó que la carga se descongelara lentamente bajo agitación hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación a lo largo de una noche. A continuación se enfrió de nuevo a -20°C y se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio.

La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 10 ml de éter cada una. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío a 40°C . La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. A continuación, el producto purificado precipitó en forma de clorhidrato y se recrystalizó (véase AAV 1).

Carga A:	(Ejemplos 65 a 97)
2,00 mmol (0,52 g)	base de Mannich (1,0M en THF)
4,00 mmol	yoduro de arilo (R-I)
3,00 mmol (1,73 ml)	solución de cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF)
1,25 ml	THF
2 ml	disolución de cloruro de amonio al 20%

y también éter y sulfato de magnesio para la elaboración.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 317 103 T3

Ejp.	Yoduro de arilo	Rendimiento	Purificación	
Nº		g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
65*	1-fluor-4-yodobenceno	0,134	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter
66*	1-fluor-4-yodobenceno	0,072	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter
67	1-bromo-4-yodobenceno	0,154	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter
68*	1-etil-4-yodobenceno	0,114	hexano/acetato de etilo/MeOH (9/3/1)	2-butanona/éter
69*	1-etil-4-yodobenceno	0,225	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter
70	1-yodo-4-isopropilbenceno	0,093	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter
71*	4-yodoanisol	0,175	éter/hexano/ MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter

ES 2 317 103 T3

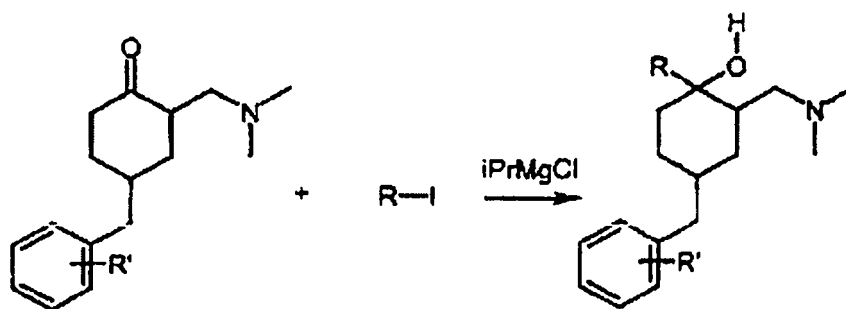
72*	4-yodoanisol	0,107	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
73	1-yodo-2,4- dimetilbenceno	0,136	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
74	1-yodo-2-metil- sulfanilbenceno	0,204	hexano/acetato de etilo/MeOH (9/3/1)	2-butanona/ éter
75	4-fluor-2- yodotolueno	0,136	éter/hexano/ MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
76	2-yodo-1,4- dimetilbenceno	0,176	hexano/acetato de etilo/MeOH (12/3/1)	2-butanona/ éter
77	4-yodotolueno	0,140	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
78	1-fluor-3- yodobenceno	0,126	hexano/acetato de etilo/MeOH (12/3/1)	2-butanona/ éter
79	1-cloro-3- yodobenceno	0,255	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
80	1-cloro-2-fluor-4- yodobenceno	0,110	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
81	1-yodo-3- trifluorometilbenceno	0,220	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
82	1,2-dicloro-5- yodobenceno	0,324	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
83	4-yodo-1,2- dimetilbenceno	0,170	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
84	1,2-dicloro-4- yodobenceno	0,390	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
85	1-cloro-4- yodobenceno	0,202	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
86	2-fluor-4- yodotolueno	0,173	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
87	1-yodo-3,5- dimetilbenceno	0,083	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
88	1-bromo-2-fluor-4- yodobenceno	0,096	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
89*	1-yodo-2,3- dimetilbenceno	0,145	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter

90*	1-yodo-2,3-dimetilbenceno	0,096	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
91	1-yodonaftaleno	0,082	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
92	1-yodo-3,5-bis-trifluorometilbenceno	0,168	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
93	1-bromo-3-yodobenceno	0,081	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
94	2-fluor-5-yodotolueno	0,216	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
95*	3-yodotolueno	0,079	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter
96*	3-yodotolueno	0,088	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/ éter

En los ejemplos marcados con un * se pudieron aislar diastereoisómeros.

Reacción de Grignard 3

Ecuación de reacción:



Realización: véase AAV 3.

Carga A: $R' = H$ (Ejemplos 97 y 99)

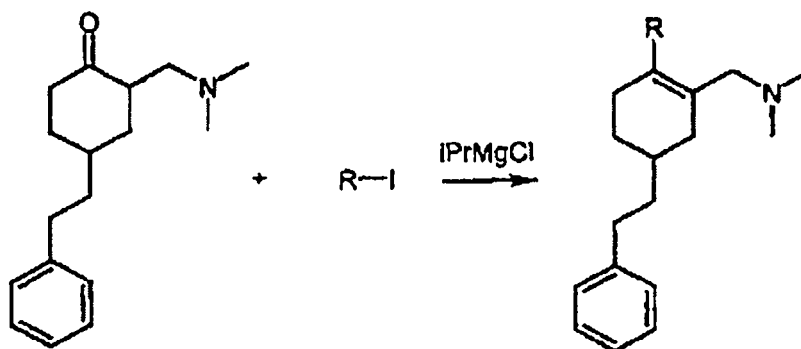
Carga B: $R' = 3-OCH_3$ (Ejemplos 100 a 102)

Carga C: $R' = 4-F$ (Ejemplos 103 y 104)

Ejp.	Yoduro de arilo	Rendimiento	Purificación	
Nº		g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
97	3-yodotolueno	0,033	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
98	1,2-difluor-4-yodobenceno	0,125	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
99	4-yodotolueno	0,080	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
100	4-yodotolueno	0,097	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
101	1-cloro-4-yodobenceno	0,104	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
102	1-bromo-2-fluor-4-yodobenceno	0,101	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
103	4-yodotolueno	0,080	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo
104	1-cloro-4-yodobenceno	0,080	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	éter/acetato de etilo

Reacción de Grignard con eliminación 2

Ecuación de reacción:

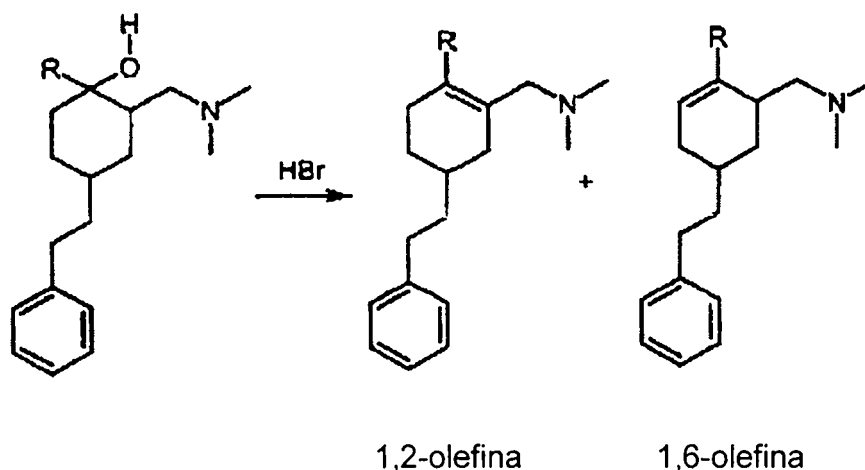


Realización: véase AAV 3

Ejemplo de referencia	Yoduro de arilo	Rendimiento	Purificación	
Nº		g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
105	2-yodo-5-metil-tiofeno	0,122	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	2-butanona/éter

Eliminación 1

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 4 (AAV 4):

En primer lugar se cargó el alcohol terciario y se mezcló con ácido bromhídrico. La mezcla se agitó durante 4 horas a una temperatura del baño de aceite de 80°C (en caso dado también se agitó durante una noche a temperatura ambiente). A continuación, la carga se mezcló con 40 g de hielo y se ajustó a un pH 10-11 con hidróxido sódico bajo refrigeración, antes de extraerla tres veces con aproximadamente 20 ml de acetato de etilo cada una. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. La separación de las olefinas isoméricas se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. A continuación, el producto purificado precipitó en forma de clorhidrato y se recrystalizó.

Carga: (Ejemplos 106 a 110)

3,00 mmol alcohol terciario (en forma de clorhidrato)

30,0 ml ácido bromhídrico al 48%

y también hidróxido sódico al 32% y acetato de etilo para la elaboración.

ES 2 317 103 T3

1,2-olefinas:

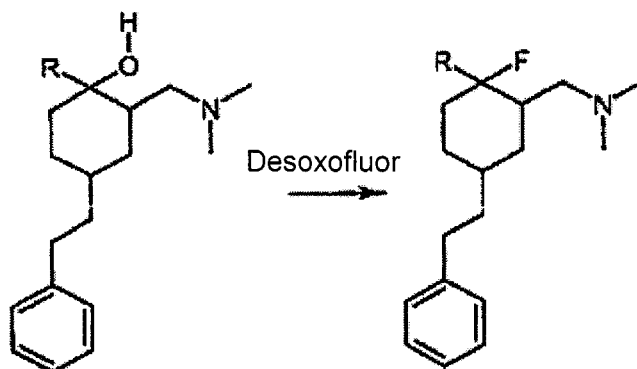
Ejp. de referencia	Código	Rendimiento	Purificación	
Nº		g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
106		0,050	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter
107		0,214	éter/hexano /MeOH (25/25/1)	MEK / éter
108		0,074	éter /hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter
109		0,098	acetato de etilo/ hexano/MeOH (3/12/1)	MEK / éter

1,6-olefinas:

Ejep. de referencia		Rendimiento	Purificación	
Nº		g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
110		0,175	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter
111		0,027	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter
112		0,161	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter

Fluoración 1

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 5 (AAV 5):

El equipo se desgasificó y se ventiló con nitrógeno. A continuación se cargaron 5 ml de diclorometano y se mezclaron con desoxofluor. El educto se añadió lentamente gota a gota a una temperatura de -15°C , disuelto en el diclorometano restante, y la mezcla se agitó durante otros 90 minutos. Después se añadió algo de agua bajo refrigeración y la mezcla se ajustó a un pH 11 con una disolución de carbonato de sodio. A continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. A continuación, el producto purificado precipitó en forma de clorhidrato y se recrystalizó.

Carga: (ejemplo de referencia 113)

1,50 mmol educto (alcohol terc.)

5,00 mmol desoxofluor

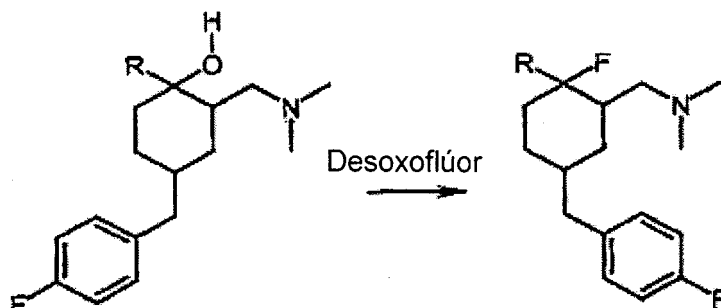
15 ml diclorometano (anhidro)

y también hidróxido sódico al 32% y acetato de etilo para la elaboración.

Ejemplo	Rendimiento	Purificación	
		Cromatografía en columna	Cristalización
Nº	g de clorhidrato		
113	0,050	éter/hexano/MeOH (25/25/1)	MEK / éter

Fluoración 2

Ecuación de reacción:

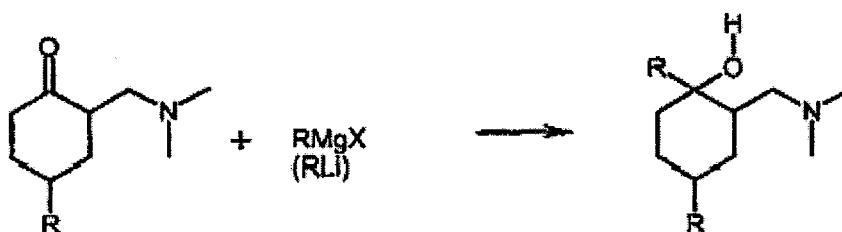


Realización: véase AAV 5.

Ejemplo	Rendimiento	Purificación	
Nº	g de clorhidrato	Cromatografía en columna	Cristalización
114	0,032	acetato de etilo	éter

Reacción de Grignard 4

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 6 (AAV 6):

En un recipiente de reacción desgasificado y enfriado a -10°C bajo gas inerte se cargó la base de Mannich disuelta en THF ($400\ \mu\text{l}$, $0,5\text{M}$). A continuación se añadieron bajo agitación 2 equivalentes del reactivo de Grignard o de organolitio preparado ($0,5\text{M}$ en THF o dietil éter, $800\ \mu\text{l}$). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tres horas después se enfrió de nuevo a -10°C y se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y se concentró en vacío a 40°C .

Para la caracterización se tomó una ESI-MS.

Los reactivos de Grignard o de organolitio utilizados se prepararon a partir de:

bromuro de fenilmagnesio

bromuro de 4-clorofenilmagnesio

cloruro de bencilmagnesio

bromuro de 4-fluor-3-metilfenilmagnesio

bromuro de *o*-tolilmagnesio

ES 2 317 103 T3

	bromuro de vinilmagnesio
	bromuro de 4-t-butilfenilmagnesio
5	cloruro de ciclopentilmagnesio
	cloruro de <i>m</i> -tolilmagnesio
10	cloruro de ciclohexilmagnesio
	bromuro de 4-fluorofenilmagnesio
	bromuro de fenetilmagnesio
15	fenilacetilida de litio
	2-tienil-litio
20	1-bromomagnesio-2,4-diclorobenceno
	bromuro de 3-bromoanisolmagnesio
	bromuro de fenilpropilmagnesio
25	bromuro de 2,3-diclorofenilmagnesio
	bromuro de <i>p</i> -toluilmagnesio
30	bromuro de 4-bromoanisolmagnesio
	bromuro de ciclohexilmetilmagnesio
	2-bromomagnesio-4-fluoroanisol
35	bromuro de 3-fluorofenilmagnesio
	bromuro de 3-clorofenilmagnesio
40	bromuro de 3,5-diclorofenilmagnesio
	cloruro de 2-clorobencilmagnesio
	cloruro de 4-fluorobencilmagnesio
45	cloruro de 3-metoxibencilmagnesio
	2-clorobenzotrifluoruro de 5-bromomagnesio
50	cloruro de 3-fluorobencilmagnesio
	bromuro de 2-metoxifenilmagnesio
	cloruro de 2-metilbencilmagnesio
55	bromuro de 3-cloro-4-fluorofenilmagnesio
	benzotrifluoruro de 3-bromomagnesio
60	cloruro de 3-metilbencilmagnesio
	cloruro de 4-clorobencilmagnesio
	cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilmagnesio
65	cloruro de 2,5-dimetilbencilmagnesio
	cloruro de 3-clorobencilmagnesio

ES 2 317 103 T3

cloruro de 2,4-diclorobencilmagnesio

2-bromometil-1,4-dimetilbenceno

4-bromo-1-cloro-2-trifluorometilbenceno

Ejp.	Nombre	Masa calculada	Masa hallada
115	1-bencil-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenilciclohexanol	399,57	400,4
116	2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-vinilciclohexanol	335,49	336,3
117	1-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenilciclohexanol	441,65	442,4
118	2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	399,57	400,3
119	2-(dimetilaminofenil-metil)-1-fenetil-4-fenilciclohexanol	413,6	414,5
120	2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-feniletinilciclohexanol	409,57	410,3
121	2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol	415,57	416,3
122	2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	427,63	428,5
123	2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol	415,57	416,3
124	2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(2-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol	415,57	416,3
125	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol	339,47	340,4
126	1-bencil-4-benciloxi-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	353,5	354,4
127	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol	371,49	372,4
128	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol	353,5	354,4
129	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol	289,41	290,3
130	4-benciloxi-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	331,49	332,4
131	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	353,5	354,4

ES 2 317 103 T3

132	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-biciclohexil-1-ol	345,52	346,4
133	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol	357,46	358,3
134	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol	363,5	364,3
135	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol	345,5	346,4
136	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol	369,5	370,4
137	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	381,55	382,4
138	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol	353,5	354,4
139	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol	369,5	370,3
140	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorfenil)ciclohexanol	357,46	358,4
141	4-benciloxi-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	373,92	374,4
142	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol	383,53	384,4
143	4-benciloxi-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	441,92	442,3
144	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorbencil)ciclohexanol	371,49	372,4
145	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol	367,53	368,4
146	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol	381,55	382,4
147	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol	387,95	388,8
148	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	400	400,8
149	4-(4-clorobencil)-1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	426,81	427,0 / 428,9
150	4-(4-clorobencil)-1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	377,99	378,8

ES 2 317 103 T3

151	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol	405,94	406,7
152	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol	375,91	376,7
153	4-(4-clorobencil)-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	392,36	393,0
154	4-(4-clorobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	426,81	426,5 / 428,3
155	4-(4-clorobencil)-1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	406,39	406,9
156	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol	389,94	390,8
157	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol	389,94	390,7
158	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol	387,95	388,8
159	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol	385,97	386,8
160	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metilbencil)ciclohexanol	385,97	386,7
161	1,4-bis(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	406,39	407,1
162	4-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	424,38	425,1
163	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol	400	400,8
164	4-(4-cloro-bencil)-1-(3-cloro-bencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	406,39	407,0
165	4-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	440,84	440,9 / 442,4
166	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol	357,92	358,5
167	4-(4-clorobencil)-1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	392,36	392,7 / 394,5
168	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol	389,94	390,6

ES 2 317 103 T3

169	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol	371,95	372,5
170	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol	307,86	308,5
171	4-(4-clorobencil)-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	349,94	350,3
172	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	371,95	372,5
173	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-biciclohexil-1-ol	363,97	364,4
174	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol	375,91	376,5
175	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol	385,97	386,5
176	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol	381,94	382,5
177	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol	363,95	364,4
178	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol	371,95	372,6
179	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol	387,95	388,6
180	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-trimetilsilaniletinil-ciclohexanol	378,03	378,7
181	4-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	460,36	460,8 / 462,1
182	4-(4-clorobencil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol	410,35	410,6 / 412,4
183	4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol	425,92	426,6
184	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol	341,46	342,4
185	1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	375,91	376,5
186	1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	355,49	356,4

ES 2 317 103 T3

187	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol	373,48	374,4
188	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol	355,49	356,4
189	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-vinilciclohexanol	291,4	292,3
190	1-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	397,57	398,4
191	1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	333,49	334,5
192	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	355,49	356,3
193	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-biciclohexil-1-ol	347,51	348,4
194	2-dimetilaminometil-4-(4-fluor-bencil)-1-(4-fluor-fenil)-ciclohexanol	359,45	360,4
195	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol	369,52	370,4
196	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-feniletinilciclohexanol	365,49	366,3
197	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol	347,49	348,3
198	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol	371,49	372,3
199	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	383,55	384,4
200	1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	410,35	410,6 / 412,4
201	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol	355,49	356,4
202	2-dimetilaminometil-4-(4-fluor-bencil)-1-(4-metoxifenil)-ciclohexanol	371,49	372,3
203	1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	361,54	362,4
204	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol	389,48	390,4

ES 2 317 103 T3

205	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol	359,45	360,4
206	1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	375,91	376,5 / 377,5
207	1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	410,35	410,6 / 412,3
208	1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	389,94	390,7
209	2-dimetilaminometil-1,4-bis(4-fluorobencil)ciclohexanol	373,48	374,5
210	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol	385,52	386,4
211	1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	443,91	444,5 / 445,4
212	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol	373,48	374,4
213	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol	371,49	372,4
214	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metilbencil)ciclohexanol	369,52	370,4
215	1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	393,9	394,5
216	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol	409,46	410,5
217	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metilbencil)ciclohexanol	369,52	370,4
218	1-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	389,94	390,5
219	1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	407,93	408,5
220	2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	383,55	384,4
221	1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	389,94	390,4 / 391,3
222	1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol	424,38	424,5 / 426,3

ES 2 317 103 T3

223	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenilciclohexanol	353,5	354,5
224	1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	367,53	368,6
225	2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	385,52	386,4
226	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol	367,53	368,5
227	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-vinilciclohexanol	303,44	304,3
228	1-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	409,61	410,7
229	1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	345,52	346,4
230	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	367,53	368,4
231	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-biciclohexil-1-ol	359,55	360,4
232	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenetilciclohexanol	381,55	382,4
233	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-feniletinilciclohexanol	377,52	378,4
234	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol	359,53	360,3
235	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxi-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol	383,53	384,4
236	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	395,58	396,6
237	1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	422,39	422,8 / 424,5
238	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol	367,53	368,5
239	1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	373,58	374,8
240	2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	401,52	402,5

ES 2 317 103 T3

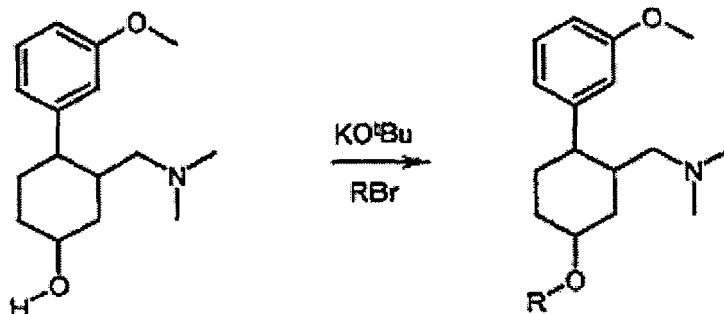
241	1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	387,95	388,5
242	1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	422,39	422,7 / 424,5
243	1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	455,94	456,6 / 457,4
244	2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	385,52	386,4
245	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol	383,53	384,4
246	2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol	421,5	422,6
247	1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	419,96	420,9 / 422,6
248	2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	395,58	396,7
249	1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol	401,97	402,9
250	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexanol	357,46	358,4
251	1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	371,49	372,8
252	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol	389,48	390,4
253	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-vinilciclohexanol	307,4	308,6
254	1-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	413,57	414,6
255	1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	349,48	350,4
256	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol	371,49	372,5
257	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)biciclohexil-1-ol	363,51	364,6
258	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexanol	385,52	386,5

ES 2 317 103 T3

259	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-feniletinilciclohexanol	381,49	382,6
260	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-tiofen-2-ilciclohexanol	363,49	364,6
261	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol	387,49	388,6
262	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-p-tolilciclohexanol	371,49	372,6
263	1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	377,54	379,0
264	2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	389,48	390,7
265	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol	387,49	388,8
266	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)ciclohexanol	385,52	387,0
267	2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	399,54	400,9
268	1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol	405,94	406,8
340	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol; clorhidrato		
341	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol; clorhidrato		
342	2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol; clorhidrato		
343	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol; clorhidrato		
344	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-p-tolilciclohexanol; clorhidrato		
345	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-p-tolilciclohexanol; clorhidrato		
346	2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol; clorhidrato		
347	4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol; clorhidrato		
348	1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol; clorhidrato		
349	4-benciloxi-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol; clorhidrato		

Alquilación

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 7 (AAV 7):

En el recipiente se cargaron 360 mg de clorhidrato de 3-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohexanol en 3 ml de THF p.a., se añadieron 340 mg de ter.-butilato de potasio (2,5 equivalentes molares) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota el bromuro de bencilo sustituido correspondiente (1,5 equivalentes molares) disuelto en 0,6 ml de THF p.a., y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente.

Para la elaboración se añadieron 2,2 ml de agua, se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada una, y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Los productos crudos se cromatografiaron con acetato de etilo/metanol/hexano (V/V/V = 1:1:1) en gel de sílice. Los productos obtenidos se transformaron en los clorhidratos correspondientes con clorotrimetilsilano en 2-butanona acuosa análogamente a AAV 1.

Al preparar la [5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina se aisló el derivado ciclohexeno [5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohex-2-enilmetil]dimetilamina como producto secundario, ya que el clorhidrato de 3-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohexanol utilizado estaba contaminado con la etapa previa de clorhidrato de 5-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohex-3-enol que se había hidrogenado catalíticamente a través de paladio para la preparación del 3-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

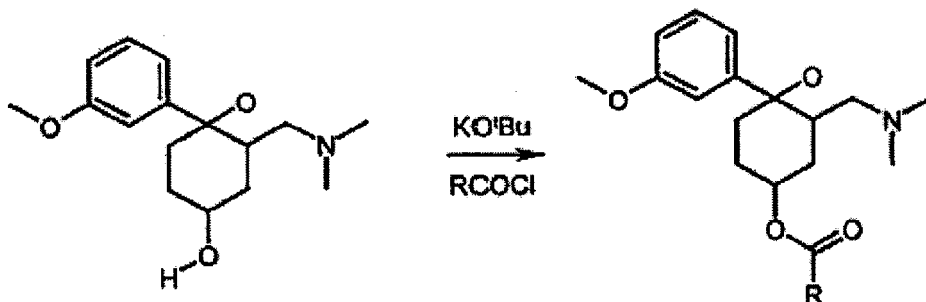
Ejemplos según AAV 7:

269	[5-benciloxi-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
270	5-(3-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
271	[2-(3-metoxifenil)-5-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
272	[5-(3-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
273	[5-(4-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
274	[5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato
275	2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexanol; clorhidrato
276*	[5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohex-2-enilmetil]dimetilamina; clorhidrato

* Ejemplo de referencia

Acilación 2

Ecuación de reacción:



Instrucciones Generales de Trabajo 9 (AAV 8):

En un recipiente de reacción seco se cargaron 5 ml de una solución 0,5M de terc-butilato de potasio en THF p.a. A una temperatura de -10°C se añadieron 2 ml de una solución 1M del alcohol correspondiente en THF p.a., la mezcla se agitó durante 30 minutos bajo calentamiento a temperatura ambiente, se enfrió de nuevo a -10°C , se añadieron 2 ml de una solución 1,25M del cloruro de ácido correspondiente en THF p.a. y la mezcla se agitó durante una hora a 30°C .

Para la elaboración se añadieron a 0°C 2 ml de una disolución de bicarbonato de sodio 1M. Después se separó la fase de THF sobrenadante y se cromatógrafió con diisopropil éter/metanol (V/V = 1/1) en gel de sílice. El producto obtenido se transformó en el clorhidrato análogamente a AAV 1 mediante disolución en 2-butanona y adición de agua y clorotrimetilsilano.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 317 103 T3

Cargas según AAV 8 con clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol ecuatorial):

282	2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
281	3-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
280	4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
307	2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
306	3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico; clorhidrato
305	éster 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido 3,5-dimetoxi-benzoico; clorhidrato
304	3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
303	Fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
302	éster 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido (3-metoxi-fenil)-acético; clorhidrato
301	(4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
300	Ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
299	2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
298	3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
297	4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato

ES 2 317 103 T3

296	3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
295	4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
294	2-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
293	3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
292	4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
291	3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
290	4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
309	2-hidroxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
289	3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-2-carboxílico; clorhidrato
287	3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
336	3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido valeriánico; clorhidrato

Cargas según AAV 8 con clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol axial):

277	butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
286	2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
285	3-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
284	4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
327	2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato

ES 2 317 103 T3

326	3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico; clorhidrato
325	3,5-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
324	3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
323	fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
322	(3-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
321	(4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
320	ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
319	2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
318	3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
317	4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
316	3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
315	4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
314	éster 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido 2-cloro-benzoico; clorhidrato
313	3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
312	4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
311	3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
310	4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
308	3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-2-carboxílico; clorhidrato

288	3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo; clorhidrato
-----	---

5

Ejemplo 278

Diclorhidrato de 4-amino-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

10

En una solución de 2,64 g de cianoborohidruro de sodio en 45 ml de metanol seco se incorporaron, bajo agitación y por porciones, 2,43 g de cloruro de cinc seco y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta solución se añadió lentamente gota a gota a una suspensión de 16,7 g de acetato de amonio seco y 9,0 g de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona en 45 ml de metanol seco, y la mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente.

15

Para la elaboración, en un baño de hielo se añadieron gota a gota 45 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora y el metanol se retiró en vacío. Al residuo se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 30 g de hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con 25 ml de diclorometano cada una. Los extractos reunidos se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo aislado (8,8 g) se cromatografió en gel de sílice. Los 6,25 g de 4-amino-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol obtenidos se transformaron en el diclorhidrato correspondiente análogamente a AAV 1.

20

Ejemplos 334 y 335

25

Diclorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-metilamino-ciclohexanol (amina ecuatorial y axial)

18,8 g de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 210 ml de THF p.a. En un baño de hielo/metanol se añadieron 24,3 ml de una solución 5,6M de metilamina en THF, seguidos de 5,72 ml de ácido acético glacial y, por porciones, en total 20,0 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Una vez finalizada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 16 horas bajo calentamiento a temperatura ambiente.

30

Para la elaboración se añadieron 120 ml de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con 100 ml de dietil éter cada una. Los extractos se reunieron, se lavaron dos veces con 50 ml de agua cada una, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. 2,5 g del producto crudo obtenido (17,4 g) se cromatografiaron con metanol en gel de sílice. Se obtuvieron 580 y 600 mg, respectivamente, de dos diastereoisómeros de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-metilaminociclohexanol correspondientes al producto axial y al producto ecuatorial. Éstos se transformaron en los diclorhidratos correspondientes análogamente a AAV 1.

35

40

Ejemplo 279

Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexanol

Análogamente a AAV 7, a partir de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol y 2-bromometilnaftaleno se preparó 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente.

45

Ejemplo 350

50

[2,5-bis(4-fluorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina; clorhidrato

En la preparación de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol con bromuro de 4-fluorobencilo según AAV 7, después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, también se obtuvo como producto secundario [2,5-bis(4-fluorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina, que se transformó en el clorhidrato correspondiente análogamente a AAV 1.

55

Ejemplo 283

Clorhidrato de butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo

60

28,0 g de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 140 ml de isopropanol. Después se añadieron por porciones 1,72 g de borato de sodio y la mezcla se agitó durante una hora. Para la elaboración, en primer lugar se añadieron 91 ml de ácido clorhídrico 2M y después 20 ml de hidróxido sódico 10M. Se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano cada una, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (29,8 g) se disolvió en 500 ml de acetona y se transformó en 25,7 g de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol ecuatorial) mediante adición de 1,82 ml de agua seguidos de 12,7 ml de clorotrimetilsilano bajo agitación durante la

65

noche. Después de añadir una disolución 2M de carbonato de sodio a la solución madre y realizar dos extracciones con acetato de etilo, se aislaron 5,6 g del producto de reducción diastereoisomérico enriquecido, que se purificaron por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/metanol (V/V = 1:3). Después de la precipitación del clorhidrato se obtuvieron 4,1 g de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol axial).

205 g de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol ecuatorial) se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno en 2.050 ml de THF p.a. Después se añadieron lentamente 149 g de terc-butilato de potasio. La mezcla se agitó durante una hora. Luego se añadieron gota a gota 71 ml de cloruro de butirilo y la mezcla se agitó durante otra hora antes de añadir de nuevo 36 g de terc-butilato de potasio y 34 ml de cloruro de butirilo. Para la elaboración se añadieron 980 ml de agua, se extrajo dos veces con 1.000 ml de acetato de etilo cada una, los extractos reunidos se lavaron con un poco de una disolución 1M de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (236 g) se reunió con otra carga de este producto crudo preparada de forma análoga (232 g) y se disolvió en 2.400 ml de acetona y 470 ml de etanol seco. Después de añadir medio equivalente molar de agua y un equivalente molar de clorotrimetilsilano, se obtuvieron 442 g del clorhidrato de butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo.

Ejemplos 332 y 333

(+) y (-)-butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo

Los ésteres enantioméricos (+) y (-)-butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo se prepararon mediante disociación enzimática de los racematos del éster butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo y aislamiento posterior del butirato restante o nueva esterificación del 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol obtenido, tal como se describe para el racemato (Gais, Hans-Joachim; Griebel, Carsten; Buschmann, Helmut; Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 917-928).

Ejemplo 351

Clorhidrato de 5-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohex-3-enol

20,0 g de 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (alcohol ecuatorial) se disolvieron en 300 ml de ácido fórmico concentrado. Se añadieron 6,75 ml de cloruro de acetilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante dos horas. Después de enfriar la mezcla, ésta se concentró y el residuo se recogió con hidróxido sódico 2M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (16,7 g) se disolvió en 170 ml de 2-butanona y, mediante adición de 1,15 ml de agua y 8,1 ml de clorotrimetilsilano, precipitó el clorhidrato de 5-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)ciclohex-3-enol (17,7 g).

Ejemplos 328 y 329

Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1,4-bis(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-diol (cis-diol y trans-diol)

A partir de 7,47 g de magnesio y 38,9 ml de 3-bromoanisol se preparó el reactivo de Grignard correspondiente en 60 ml de THF p.a. Después se añadió gota a gota, a una temperatura de aproximadamente 10°C, una solución de 40 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona en 75 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una hora. Para la elaboración se añadió en un baño de hielo una disolución de cloruro de amonio al 20 por ciento en masa, se extrajo con acetato de etilo, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. Al producto crudo obtenido (61,6 g) se añadieron en el baño de hielo 128 ml de agua, 62 g de hielo y una disolución de 31,5 ml de ácido clorhídrico concentrado en 385 ml de agua. La mezcla se agitó durante cinco horas a 5-10°C y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo se mezcló por agitación con diisopropil éter y el sólido restante se filtró. Se obtuvieron 14,0 g de 4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona.

A 10,0 g de 4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona se añadieron, en 100 ml de acetonitrilo, 4,23 g de cloruro de dimetilmetilamonio y una gota de cloruro de acetilo, y la mezcla se agitó durante 16 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó en vacío. Se obtuvieron 12,2 g de 2-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona. A partir de 0,75 g de magnesio y 3,9 ml de 3-bromoanisol se preparó el reactivo de Grignard correspondiente en 20 ml de THF p.a. Después se añadió gota a gota, a una temperatura de aproximadamente 10°C, una solución de 3,87 g de 2-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona en 25 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una hora. Para la elaboración se añadió en el baño de hielo una disolución de cloruro de amonio al 20 por ciento en masa, se extrajo con acetato de etilo, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (5,44 g) se cromatografió con acetato de etilo/metanol (V/V = 1:1) en gel de sílice. Los 2-dimetilaminometil-1,4-bis-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,4-dioles diastereoisómeros obtenidos (cis-diol y trans-diol) se transformaron en los clorhidratos correspondientes (240 y 777 mg, respectivamente) con clorotrimetilsilano en 2-butanona acuosa, análogamente a AAV 1.

Ejemplos 337 y 338

Clorhidrato de (E)- y (Z)-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo

5 100 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona se disolvieron en 800 ml de tolueno y se añadieron 534 ml de hidróxido
sódico al 32 por ciento en masa. Después se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y agitación intensa, una
solución de 127 ml de trietilfosfonoacetato en 250 ml de tolueno y la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación
se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con
10 agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido se cromatografió con
diisopropil éter/hexano (V/V = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 92,9 g de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iliden)acetato
de etilo.

92,8 g de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iliden)acetato de etilo se disolvieron en 465 ml de diisopropil éter. Después
se añadieron 186 ml de agua y 137 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agitó durante una hora. A
15 continuación se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con diisopropil éter y las fases orgánicas
reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (95,9 g) se
cromatografió con diisopropil éter/hexano (V/V = 2:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 76,3 g de (4-oxociclohexiliden)
acetato de etilo además de 17,2 g de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iliden)acetato de etilo no reaccionado.

20 A 87,6 g de (4-oxociclohexiliden)acetato de etilo en 260 ml de acetonitrilo se añadieron 7,5 g de cloruro de
dimetilmetilamonio. La mezcla se calentó durante una hora a 60°C, se añadieron 250 ml de diisopropil éter y se
agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con un poco de acetonitrilo y
se secó en vacío. Se obtuvieron 30,4 g de (E)-(3-dimetilaminometil-4-oxociclohexiliden)acetato de etilo. La solución
madre se concentró hasta sequedad y el residuo (95 g) se recrystalizó a partir de 475 ml de 2-butanona. Se obtuvieron
25 62,3 g de (Z)-(3-dimetilaminometil-4-oxociclohexiliden)acetato de etilo.

A partir de 0,37 g de magnesio y 1,9 ml de 3-bromoanisól se preparó el reactivo de Grignard correspondiente
en 10 ml de THF p.a. Después se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, una solución de 2,40 g de (Z)-
(3-dimetilaminometil-4-oxociclohexiliden)acetato de etilo en 24 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una
30 hora. Para la elaboración se añadieron en el baño de hielo 5 ml de una disolución 4M de cloruro de amonio. La
fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se
secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (3,20 g) se cromatografió
con diisopropil éter/metanol (V/V = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,61 g de (Z)-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-
4-(3-metoxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo y éste se transformó en el clorhidrato correspondiente análogamente
35 a AAV 1.

Similarmente, a partir de 2,40 g de (E)-(3-dimetilaminometil-4-oxociclohexiliden)acetato de etilo se prepararon
1,48 g del clorhidrato de (E)-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo.

40 Ejemplo 352

Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexano-1,4-diol

A partir de 18,2 g de magnesio y 177 g de 2-bromo-6-metoxinaftaleno se preparó el reactivo de Grignard corres-
45 pondiente en 720 ml de THF p.a. Después se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, una solución de 105
g de 7-dimetilaminometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona en 315 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una
hora. Para la elaboración se añadieron en el baño de hielo 375 ml de una disolución 4M de cloruro de amonio. La fase
orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron
sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 229 g de 7-dimetilaminometil-8-(6-metoxinaftalen-
50 2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.

229 g de 7-dimetilaminometil-8-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol se disolvieron en 1.150
ml de THF. Se añadieron 164 ml de agua y 41 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agitó durante cinco
horas, se neutralizó con hidróxido sódico al 32 por ciento en masa y se extrajo dos veces con acetato de etilo/THF
55 (V/V = 1:1). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con una disolución de sal común saturada, se secaron
sobre sulfato de magnesio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (196 g) se mezcló con 400 ml de
metanol y 600 ml de diisopropil éter y se filtró. El producto de filtración se concentró y se disolvió en 1.600 ml de 2-
butanona. Después precipitó el clorhidrato mediante la adición de agua y clorotrimetilsilano análogamente a AAV 1.
Se obtuvieron 106 g del clorhidrato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanona.

60 4,3 g de borato de sodio se cargaron en 82 ml de etanol p.a.. Después se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento
con hielo, 82,2 g de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanona disuelta en 330 ml de
etanol p.a. y la mezcla se agitó durante una hora. Para la elaboración se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, en
primer lugar 44 ml de ácido clorhídrico concentrado y después 40 ml de hidróxido sódico al 32 por ciento en masa.
65 Luego se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y
se filtraron y concentraron. A partir del producto crudo obtenido (88,2 g) se obtuvieron 77,4 g del clorhidrato de 2-
dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexano-1,4-diol análogamente a AAV 1.

ES 2 317 103 T3

Ejemplo 353

Clorhidrato butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo

5 70,0 g de 2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexano-1,4-diol se suspendieron en 560 ml de THF p.a. Después se añadieron por porciones 44,0 g de terc-butilato de potasio. La mezcla se agitó durante veinte minutos. Se añadieron gota a gota 21,0 g de cloruro de butirilo. Luego se agitó durante otros veinte minutos y se añadieron otras dos veces 21,0 g de terc-butilato de potasio y 20,0 ml de cloruro de butirilo de acuerdo con el esquema anterior. Para la elaboración se añadieron 290 ml de agua bajo enfriamiento con baño de hielo. Las fases se separaron y se extrajeron una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y concentraron. A partir del producto crudo obtenido (90 g) se obtuvieron 47,1 g del clorhidrato de butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo análogamente a AAV 1.

15 Ejemplo 331

Clorhidrato de 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol

A partir de 0,28 g de magnesio y 2,72 g de 2-bromo-6-metoxinaftaleno se preparó el reactivo de Grignard correspondiente en 11 ml de THF p.a. Después se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, una solución de 2,00 g de 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-ciclohexanona en 8 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una hora. Para la elaboración se añadieron en el baño de hielo 4 ml de una disolución 4M de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (3,20 g) se cromatografió con acetato de etilo/metanol/hexano (V/V/V = 1:1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 1,52 g de 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol y éste se transformó en el clorhidrato correspondiente (1,32 g) análogamente a AAV 1.

Ejemplo 330

Clorhidrato de 6-(4-benciloxi-2-dimetilaminometil)-1-hidroxyciclohexil)naftalen-2-ol

200 g de 6-bromonaftalen-2-ol, 143 g de imidazol y 151 g de terc-butilclorodimetilsilano se disolvieron en 1.000 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución se concentró de forma considerable (506 g). El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua y se añadieron 1.500 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Luego se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron y concentraron. El producto crudo obtenido se disolvió en hexano en ebullición y después se conservó a 4°C a lo largo de la noche. Después de filtración se aislaron 158 g de (6-bromonaftalen-2-iloxi)-terc-butildimetilsilano. Mediante una nueva concentración de la solución madre y recristalización a partir de metanol se obtuvieron otros 54 g de (6-bromonaftalen-2-iloxi)-terc-butildimetilsilano.

3,87 g de (6-bromonaftalen-2-iloxi)-terc-butildimetilsilano se disolvieron en 19 ml de THF p.a. Después se añadieron gota a gota, bajo refrigeración con hielo, seco 6,0 ml de una solución 1,6M de butilo-litio en hexano y la mezcla se agitó brevemente. Luego se añadió gota a gota una solución de 2,00 g de 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-ciclohexanona en 20 ml de THF p.a. y la mezcla se agitó durante una hora bajo calentamiento lento. Para la elaboración, en el baño de hielo se añadieron 4 ml de agua. Después se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto crudo obtenido (5,00 g) se cromatografió con acetato de etilo/metanol (V/V = 1:1) en gel de sílice. Se obtuvieron 2,20 g de 6-(4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-hidroxyciclohexil)naftalen-2-ol y éste se transformó en el clorhidrato correspondiente (1,33 g) análogamente a AAV 1.

Complemento general de los ejemplos

Como complemento se prepararon los siguientes ejemplos adicionales de acuerdo con como mínimo uno de los procedimientos (básicos) o AAV arriba indicados.

55	Ejemplo nº:	Nombre del compuesto:
354		benzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
60	355	2-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	356	3-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
65	357	4-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato

ES 2 317 103 T3

	358	2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
5	359	3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	360	4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
10	361	2-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	362	3-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
15	363	4-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	364	2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
20	365	3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	366	4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	367	2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
30	368	2,6-difluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
	369	2-cloro-5-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo; bisclorhidrato
35	370	4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico; bisclorhidrato
	371	2-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	372	3-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
45	373	4-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	374	2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
50	375	3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	376	4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	377	2-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
60	378	3-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	379	4-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
65		

ES 2 317 103 T3

	380	2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
5	381	3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	382	4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
10	383	2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
	384	2,6-difluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
15	385	2-cloro-6-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo; bisclorhidrato
20	386	4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico; bisclorhidrato
	387	4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	388	4-(3-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
25	389	4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	390	4-(2-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
30	391	4-(3-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	392	4-(4-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	393	4-(2-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
35	394	4-(3-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	395	4-(4-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
40	396	4-(2-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	397	4-(3-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	398	4-(4-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
45	399	4-(2,6-diclorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	400	4-(2,6-difluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
50	401	4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol; bisclorhidrato
	402	4-(2-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
55	403	4-(3-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
	404	4-(4-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
60	405	4-(2-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
65	406	4-(3-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato

ES 2 317 103 T3

	407	4-(4-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
5	408	4-(2-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
	409	4-(3-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
10	410	4-(4-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
	411	4-(2-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
15	412	4-(3-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
	413	4-(4-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
20	414	4-(2,6-diclorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
	415	4-(2,6-difluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
25	416	4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol; bisclorhidrato
30	417	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-naftalen-2-ilciclohexanol
	418	4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo
35	419	4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-naftalen-2-ilciclohexilo
	420	2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol
40	421	6-[2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-hidroxiciclohexil]naftalen-2-ol.

45

50

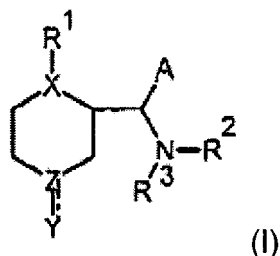
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos de fórmula general I



donde

A se selecciona entre H o fenilo;

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, naftilo, fenilo con la condición de que R¹ no sea un anillo fenilo O- o S-sustituido en la posición 3, furilo, tiofenilo; fenilo, naftilo unido a través de un alquilenos(C₁₋₃) o un etinilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) unido a través de un alquilenos(C₁₋₃) o un etinilo; o tiofenilo, furilo unido a través de un alquilenos(C₁₋₃) o un etinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre F, Cl, Br, I, OR¹⁸, SR¹⁸, SO₂R¹⁸, SO₂OR¹⁸, CN, COOR¹⁸, NR¹⁹R²⁰; alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, o sililo;

R¹⁸ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

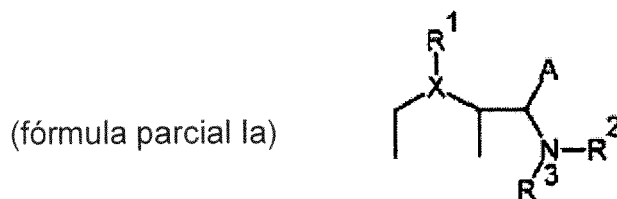
o R¹⁹ y R²⁰ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; donde R²¹ se selecciona entre H, fenilo, alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

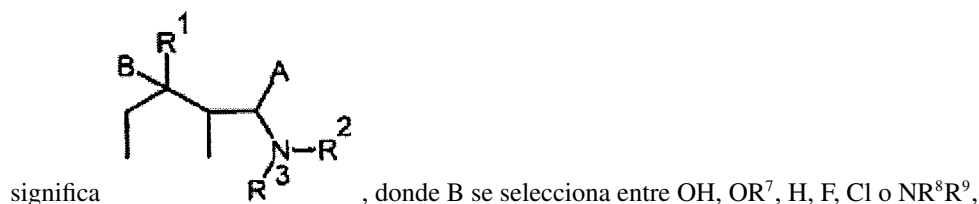
R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o los grupos R² y R³ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

R⁶ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I





10 seleccionándose R⁷ de entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

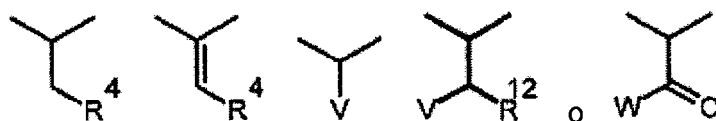
15 R⁸ y R⁹ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o los grupos R⁸ y R⁹ forman conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; donde

20 R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₁₀-alquilo) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;



se selecciona entre



35 seleccionándose R⁴ entre COR⁵; SO₂R⁵; alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

40 R⁵ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo, tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

V se selecciona entre OR⁴ o NR⁴R¹¹;

50 W se selecciona entre R¹¹, OR¹² o NR¹¹R¹²; donde

55 R¹¹ y R¹² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₇₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

debiendo entenderse por el concepto “sustituido” en relación con alquilo y cicloalquilo para R⁴, R⁵, R¹¹ y R¹², la sustitución con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y

60 debiendo entenderse por el concepto “sustituido” en relación con naftilo, fenilo, furilo y tiofenilo para R⁴, R⁵, R¹¹ y R¹², la sustitución del naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo por R²³, OR²³, un halógeno, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi(C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₃₋₈), un cicloalquilo(C₃₋₈) o un alquilen(C₂₋₆); donde

65 el grupo R²³ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

ES 2 317 103 T3

los grupos R^{24} y R^{25} , iguales o diferentes, representan H, un grupo (C_{1-10}), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

o los grupos R^{24} y R^{25} significan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$; y

el grupo R^{26} representa H, un grupo alquilo(C_{1-10}), naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

en caso dado en forma de sus racematos, de sus estereoisómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, o en forma de sus solvatos,

a excepción de aquellos compuestos en los que

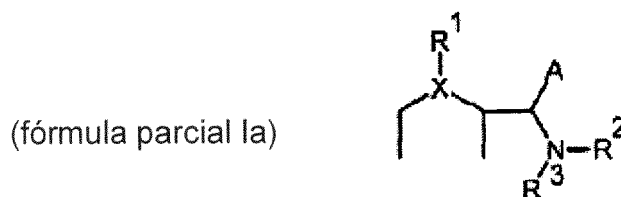
R^2 , R^3 se seleccionan, independientemente entre sí, entre

H, alquilo(C_1-C_{10}) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C_3-C_7) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o un heterociclo correspondiente en el que un átomo de C del anillo está sustituido por N, S u O, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

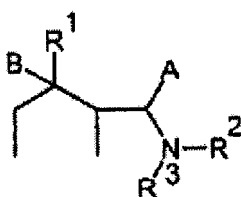
o

R^2 y R^3 forman conjuntamente un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



tiene el siguiente significado



es decir, X significa ,

A es hidrógeno;

R^1 es un anillo fenilo sustituido de forma simple o doble;

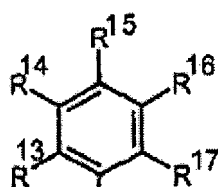
B se selecciona entre

H, F, Cl, OH u OR^7 , seleccionándose R^7 entre alquilo(C_1-C_{10}) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C_3-C_7) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o un heterociclo correspondiente en el que un átomo de C del anillo está sustituido por N, S u O, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y al mismo tiempo el grupo $\text{Y}=\text{Z}$ significa $\text{V}-\text{CH}$, donde V se selecciona entre OR^4 , R^4 se selecciona entre COR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo(C_{1-6}) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

2. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque

R^1 corresponde a un compuesto de fórmula general II



II

donde

R^{13} , R^{15} y R^{17} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, OR^{18} , SR^{18} , SO_2R^{18} , $\text{SO}_2\text{OR}^{18}$, CN, COOR^{18} , $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

R^{14} y R^{16} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, SO_2R^{18} , $\text{SO}_2\text{OR}^{18}$, CN, COOR^{18} , $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, o sililo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o los grupos R^{13} y R^{14} , o R^{14} y R^{15} , forman conjuntamente en cada caso el grupo OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}=\text{CHO}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ o $\text{CH}=\text{CHNH}$, y R^{15} - R^{17} , o R^{13} , R^{16} y R^{17} , tienen el significado arriba indicado;

seleccionándose R^{18} entre H, alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

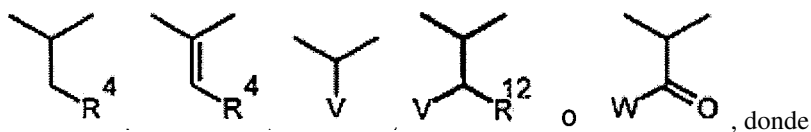
R^{19} y R^{20} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

o R^{19} y R^{20} forman conjuntamente $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$; donde R^{21} se selecciona entre H, alquilo(C_{1-10}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH;

y



se selecciona entre



R^4 se selecciona entre COR^{5a} , SO_2R^5 ; alquilo(C_{1-10}) o cicloalquilo(C_{3-10}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo (C_{3-10}), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilenio(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

ES 2 317 103 T3

R⁵ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o fenilo, naftilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^{5a} se selecciona entre cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

V se selecciona entre OR⁴ o NR⁴R¹¹;

W se selecciona entre R¹¹, OR¹² o NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₇₋₁₀) o cicloalquilo(C₃₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o naftilo, fenilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), furilo o tiofenilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

debiendo entenderse por el concepto “sustituido”, en relación con alquilo y cicloalquilo para R⁴, R⁵, R^{5a}, R¹¹ y R¹², la sustitución con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y

debiendo entenderse por el concepto “sustituido”, en relación con naftilo, fenilo, furilo y tiofenilo para R⁴, R⁵, R^{5a}, R¹¹ y R¹², la sustitución del naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo con R²³, OR²³, un halógeno, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi(C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₃₋₈), un cicloalquilo(C₃₋₈) o un alquilen(C₂₋₆); donde

el grupo R²³ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupo arilo o heteroarilo;

los grupos R²⁴ y R²⁵, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

o los grupos R²⁴ y R²⁵ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; y

el grupo R²⁶ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo, o un grupo naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

3. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque A es hidrógeno.

4. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R² y R³ se seleccionan entre alquilo(C₁₋₆) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado,

o los grupos R² y R³ significan conjuntamente CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, seleccionándose R⁶ entre H o alquilo(C₁₋₆) saturado, ramificado o no ramificado y no sustituido.

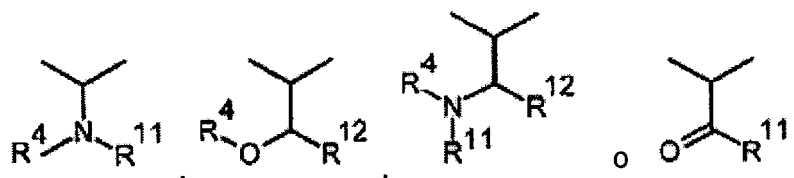
5. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₆) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; cicloalquilo(C₃₋₆), naftilo, fenilo, furilo o tiofenilo; naftilo, fenilo o cicloalquilo(C₃₋₆) unido a través de un alquilen(C₁₋₃) o un etinilo; o tiofenilo o furilo unido a través de un alquilen(C₁₋₃) o un etinilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple según la reivindicación 1.

6. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque



se selecciona entre



7. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque

A se selecciona entre H o fenilo;

y/o

R¹ se selecciona entre naftilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, Br, I, OR¹⁸, alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

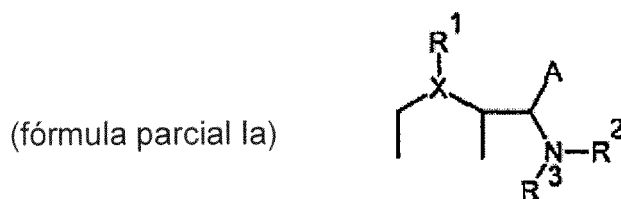
seleccionándose R¹⁸ entre H, alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado;

y/o

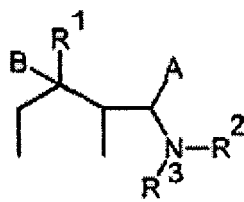
R² y R³ se seleccionan entre alquilo(C₁₋₆) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; o los grupos R² y R³ significan conjuntamente CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₄₋₅, seleccionándose R⁶ entre H o alquilo(C₁₋₆) saturado, ramificado o no ramificado y no sustituido;

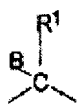
y/o

X en la fórmula I según la fórmula parcial Ia de la fórmula I



se selecciona entre los siguientes significados



es decir, X significa , donde B se selecciona entre OH, OR⁷, H, F, Cl; seleccionándose R⁷ entre alquilo (C₁₋₄) ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

y/o



se selecciona entre



, donde

V se selecciona entre OR⁴;

seleccionándose R⁴ entre COR⁵, fenilo o bencilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos según la reivindicación 1;

donde R⁵ se selecciona entre alquilo(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, de forma igual o diferente, con F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; o fenilo, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido según la reivindicación 1.

8. Derivados de C-ciclohexilmetilamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque se seleccionan de entre el siguiente grupo:

- 4-benciloxi-1-(4-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluor-4-metilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(2-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3-bromofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(2-clorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-pentilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-isopropilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,3-dimetilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-etilfenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-o-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-p-tolilciclohexanol;
- 5 • 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-isopropilfenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexanol;
- 1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fluor-4-metilfenil)-ciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluor-3-metilfenil)-ciclohexanol;
- 1-(2-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 25 • 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 30 • 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 35 • 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-trifluorometilfenil)-ciclohexanol;
- 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metilsulfanilfenil)-ciclohexanol;
- 45 • 3,4-dicloro-N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexil]benzamida;
- [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]amida de ácido naftalen-2-carboxílico;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3-fenilpropionamida;
- 50 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-nitrobenzamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-metil-3-nitrobenzamida;
- 55 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3,4,5-trimetoxibenzamida;
- 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]acetamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-3-nitrobenzamida;
- 60 • [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]amida de ácido furan-2-carboxílico;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-fenoxiacetamida;
- 65 • N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida;
- N-[3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-4-metoxibenzamida;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(4-bromofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 5 • 2-dimetilaminometil-1-(4-etilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-isopropilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-1-(2,4-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2-metilsulfanilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-p-tolilciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 25 • 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol;
- 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-1-(3,4-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3,4-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 35 • 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluor-4-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3,5-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 40 • 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-naftalen-1-il-4-fenetilciclohexanol;
- 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetil-ciclohexanol;
- 50 • 1-(3-bromofenil)-2-dimetilaminometil-4-fenetilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-4-fenetilciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-4-fenetil-1-m-tolilciclohexanol;
- 4-bencil-2-dimetilaminometil-1-m-tolilciclohexanol;
- 4-bencil-1-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometilciclohexanol;
- 60 • 4-bencil-2-dimetilaminometil-1-p-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-p-tolilciclohexanol;
- 65 • 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-p-tolilciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 5 • [2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-fluor-5-fenilciclohexilmetil]dimetilamina;
- [2-fluor-5-(4-fluorobencil)-2-p-tolilciclohexilmetil]dimetilamina;
- 10 • bencil-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-ciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenilciclohexanol;
- 15 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-m-tolilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-fenetil-4-fenilciclohexanol;
- 20 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(3-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-4-fenil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 25 • 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 2-(dimetilaminofenil-metil)-1-(2-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol;
- 30 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-4-benciloxi-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol;
- 35 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-o-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol;
- 40 • 4-benciloxi-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-m-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometilbiciclohexil-1-ol;
- 45 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 50 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 55 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-p-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 60 • 4-benciloxi-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 65 • 4-benciloxi-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol;
- 5 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 10 • 4-(4-clorobencil)-1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 15 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 20 • 4-(4-clorobencil)-1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 25 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 30 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metilbencil)ciclohexanol;
- 1,4-bis(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 35 • 4-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 40 • 4-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenilciclohexanol;
- 45 • 4-(4-clorobencil)-1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-o-tolilciclohexanol;
- 50 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-vinilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 55 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-m-tolilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometilbiciclohexil-1-ol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 60 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-fenetilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-feniletinilciclohexanol;
- 65 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-p-tolilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-trimetilsilaniletinil-ciclohexanol;
- 5 • 4-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 4-(4-clorobencil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- 10 • 4-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-1-(3-trifluorometilfenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol;
- 1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 15 • 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-fluor-3-metilfenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-o-tolilciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-vinilciclohexanol;
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 25 • 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-m-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)bicilohexil-1-ol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol;
- 35 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-p-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol;
- 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(5-fluor-2-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol;
- 55 • 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 1-(2-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 60 • 2-dimetilaminometil-1,4-bis(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 65 • 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-fluorobencil)-ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(2-metilbencil)ciclohexanol;
- 5 • 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-trifluorometilfenil)-ciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-1-(3-metilbencil)ciclohexanol;
- 1-(4-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 15 • 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)ciclohexanol;
- 1-(2,4-diclorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobencil)-ciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 25 • 2-dimetilaminometil-1-(4-fluor-3-metilfenil)-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-o-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-vinilciclohexanol;
- 30 • 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 35 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-m-tolilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)biciclohexil-1-ol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-fenetilciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 45 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 1-(2,3-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-p-tolilciclohexanol;
- 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-1-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 1-(3,5-diclorofenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 60 • 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 65 • 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(2-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-1-(3-trifluorometilfenil)-ciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 5 • 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(3-metoxibencil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenilciclohexanol;
- 1-bencil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 10 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-fluor-3-metilfenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-vinilciclohexanol;
- 15 • 1-(4-terc-butilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 1-ciclopentil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-m-tolilciclohexanol;
- 20 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)biciclohexil-1-ol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-fenetilciclohexanol;
- 25 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-feniletinilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-tiofen-2-ilciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 30 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-p-tolilciclohexanol;
- 1-ciclohexilmetil-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 35 • 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxifenil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)-ciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 1-(3-clorobencil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 45 • [5-benciloxi-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [5-(3-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [2-(3-metoxifenil)-5-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 50 • [5-(3-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- [5-(4-clorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 55 • [5-(4-metoxibenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]dimetilamina;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-ciclohexanol;
- butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 60 • 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-naftalen-2-ilmetoxi)-ciclohexanol;
- 4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 65 • 3-metoxibenzoato 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;

ES 2 317 103 T3

- butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 4-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 5 • 3-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2,2-dimetilpropanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 10 • 3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- naftalen-2-carboxilato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 15 • 4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 20 • 3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 2-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 25 • 4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 30 • 3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 35 • ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)ciclohexilo;
- (4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- (3-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 40 • fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 45 • 3,5-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico;
- 2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 50 • 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-2-carboxílico;
- 2-hidroxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 55 • 4-metilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 60 • 3-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 2-clorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 65 • 4-trifluorometilbenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-difluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;

ES 2 317 103 T3

- 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 3-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 5 • 2-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- ciclopentanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- (4-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 10 • (3-metoxifenil)acetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- fenilacetato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 15 • 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3,5-dimetoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido naftalen-1-carboxílico;
- 20 • 2-metoxibenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexilo;
- 2-dimetilaminometil-1,4-bis(3-metoxifenil)-1,4-ciclohexanodiol;
- 25 • 6-(4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)naftalen-2-ol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexanol;
- butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-ciclohexilo;
- 30 • 2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-4-metilamino-ciclohexanol;
- 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil éster de ácido valeriánico;
- 35 • [3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexiliden]-acetato de etilo;
- 3-[2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-hidroxiciclohexil]fenol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol;
- 40 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-fenilpropil)-ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)-4-(fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 45 • 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol;
- 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-p-tolilciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-p-tolilciclohexanol;
- 50 • 2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)-4-(4-fluorobenciloxi)-ciclohexanol;
- 4-benciloxi-2-dimetilaminometil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol;
- 55 • 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)ciclohexanol;
- 4-benciloxi-1-(4-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-dimetilaminometil-ciclohexanol;
- [2,5-bis(4-fluorobenciloxi)-2-(3-metoxifenil)ciclohexilmetil]-dimetilamina;
- 60 • 5-dimetilaminometil-4-(3-metoxifenil)-3-ciclohexenol;
- butanoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo;
- 65 • benzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;

ES 2 317 103 T3

- 3-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 4-clorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 5 • 2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 10 • 4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 3-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 15 • 4-metilbenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 20 • 3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 25 • 2,6-diflorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 2-cloro-5-fluorobenzoato de 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexilo;
- 30 • 4-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-naftalen-2-ilciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico;
- 2-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 3-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 35 • 4-clorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 40 • 3-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 45 • 3-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-metilbenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 50 • 2-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 3-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-metoxibenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 55 • 2,6-diclorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 2,6-difluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 60 • 2-cloro-6-fluorobenzoato de 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexilo;
- 4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexil éster de ácido bifenil-4-carboxílico;
- 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 65 • 4-(3-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;

ES 2 317 103 T3

- 4-(2-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 5 • 4-(4-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(3-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 10 • 4-(4-metilbenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 15 • 4-(3-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(4-metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2,6-diclorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 20 • 4-(2,6-difluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 25 • 4-(2-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(3-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(4-clorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 30 • 4-(2-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(3-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 35 • 4-(4-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(3-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 40 • 4-(4-metilbenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 45 • 4-(3-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(4-metoxibenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2,6-diclorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 50 • 4-(2,6-difluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol;
- 55 • 2-dimetilaminometil-4-(4-fluorobenciloxi)-1-naftalen-2-ilciclohexanol;
- 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclohexilo;
- 4-fluorobenzoato de 3-dimetilaminometil-4-hidroxi-4-naftalen-2-ilciclohexilo;

60 en caso dado en forma de sus racematos, de sus estereoisómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, o en forma de sus solvatos.

65 9. Medicamento que contiene como mínimo un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 8 y en caso dado también aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

ES 2 317 103 T3

10. Medicamento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque contiene un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de diastereoisómero y/o de enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

5 11. Utilización de un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 8 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático o crónico.

10 12. Utilización según la reivindicación 11, **caracterizado** porque se utiliza un derivado de C-ciclohexilmetilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de diastereoisómero y/o de enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65