NEW ESTERS DERIVED FROM SUBSTITUTED PHENYL–CYCLOHEXYL COMPOUNDS

NUEVOS ESTERES DERIVADOS DE COMPUESTOS FENIL–CICLOHEXIL SUSTITUIDOS

Abstract

New esters derived from substituted phenyl–cyclohexyl compounds, derived from tramadol, process for obtaining such esters and use of said compounds for the fabrication of a medicament having analgesic properties. These new products having the general formula (I) have an analgesic activity which is higher than that of tramadol, a lesser toxicity and longer duration of activity.
Resumen

Nuevos ésteres derivados de compuestos fenil-ciclohexil sustituidos, derivados del Tramadol, procedimiento para su obtención y uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento con propiedades analgésicas. Estos nuevos productos de fórmula general (I) presentan una actividad analgésica superior al tramadol, una toxicidad menor y una mayor duración de acción.

**UNICAMENTE PARA INFORMACION**

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Código (PCT)</th>
<th>País</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AL</td>
<td>Albania</td>
</tr>
<tr>
<td>AM</td>
<td>Armenia</td>
</tr>
<tr>
<td>AT</td>
<td>Austria</td>
</tr>
<tr>
<td>AU</td>
<td>Australia</td>
</tr>
<tr>
<td>AZ</td>
<td>Azerbaiyán</td>
</tr>
<tr>
<td>BA</td>
<td>Bosnia y Herzegovina</td>
</tr>
<tr>
<td>BB</td>
<td>Barbados</td>
</tr>
<tr>
<td>BE</td>
<td>Bélgica</td>
</tr>
<tr>
<td>BF</td>
<td>Burkiná Faso</td>
</tr>
<tr>
<td>BG</td>
<td>Bulgaria</td>
</tr>
<tr>
<td>BJ</td>
<td>Benín</td>
</tr>
<tr>
<td>BR</td>
<td>Brasil</td>
</tr>
<tr>
<td>BY</td>
<td>Bielorrusia</td>
</tr>
<tr>
<td>CA</td>
<td>Canadá</td>
</tr>
<tr>
<td>CF</td>
<td>República Centroafricana</td>
</tr>
<tr>
<td>CG</td>
<td>Congo</td>
</tr>
<tr>
<td>CH</td>
<td>Suiza</td>
</tr>
<tr>
<td>CI</td>
<td>Côte d’Ivoire</td>
</tr>
<tr>
<td>CM</td>
<td>Camerún</td>
</tr>
<tr>
<td>CN</td>
<td>China</td>
</tr>
<tr>
<td>CU</td>
<td>Cuba</td>
</tr>
<tr>
<td>CZ</td>
<td>República Checa</td>
</tr>
<tr>
<td>DE</td>
<td>Alemania</td>
</tr>
<tr>
<td>DK</td>
<td>Dinamarca</td>
</tr>
<tr>
<td>EE</td>
<td>Estonia</td>
</tr>
<tr>
<td>ES</td>
<td>España</td>
</tr>
<tr>
<td>FI</td>
<td>Finlandia</td>
</tr>
<tr>
<td>FR</td>
<td>Francia</td>
</tr>
<tr>
<td>GA</td>
<td>Gabón</td>
</tr>
<tr>
<td>GE</td>
<td>Georgia</td>
</tr>
<tr>
<td>GH</td>
<td>Ghana</td>
</tr>
<tr>
<td>GN</td>
<td>Guinea</td>
</tr>
<tr>
<td>GR</td>
<td>Grecia</td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>Hungría</td>
</tr>
<tr>
<td>IE</td>
<td>Irlanda</td>
</tr>
<tr>
<td>IS</td>
<td>Islandia</td>
</tr>
<tr>
<td>IT</td>
<td>Italia</td>
</tr>
<tr>
<td>JP</td>
<td>Japón</td>
</tr>
<tr>
<td>KE</td>
<td>Kenia</td>
</tr>
<tr>
<td>KG</td>
<td>Kirguistán</td>
</tr>
<tr>
<td>KP</td>
<td>República Popular</td>
</tr>
<tr>
<td>LR</td>
<td>Liberia</td>
</tr>
<tr>
<td>LS</td>
<td>Lesotho</td>
</tr>
<tr>
<td>LT</td>
<td>Lituania</td>
</tr>
<tr>
<td>LU</td>
<td>Luxemburgo</td>
</tr>
<tr>
<td>LV</td>
<td>Letonia</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>Mónaco</td>
</tr>
<tr>
<td>MD</td>
<td>República de Moldova</td>
</tr>
<tr>
<td>MG</td>
<td>Madagascar</td>
</tr>
<tr>
<td>MK</td>
<td>Ex República Yugoslava de Macedonia</td>
</tr>
<tr>
<td>ML</td>
<td>Mali</td>
</tr>
<tr>
<td>MN</td>
<td>Mongolia</td>
</tr>
<tr>
<td>MR</td>
<td>Mauritania</td>
</tr>
<tr>
<td>MW</td>
<td>Malawi</td>
</tr>
<tr>
<td>MX</td>
<td>México</td>
</tr>
<tr>
<td>NE</td>
<td>Niger</td>
</tr>
<tr>
<td>NL</td>
<td>Países Bajos</td>
</tr>
<tr>
<td>NO</td>
<td>Noruega</td>
</tr>
<tr>
<td>NZ</td>
<td>Nueva Zelanda</td>
</tr>
<tr>
<td>PL</td>
<td>Polonia</td>
</tr>
<tr>
<td>PT</td>
<td>Portugal</td>
</tr>
<tr>
<td>RO</td>
<td>Rumania</td>
</tr>
<tr>
<td>RU</td>
<td>Federación de Rusia</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>Sudán</td>
</tr>
<tr>
<td>SE</td>
<td>Suecia</td>
</tr>
<tr>
<td>SG</td>
<td>Singapur</td>
</tr>
<tr>
<td>SI</td>
<td>Eslovenia</td>
</tr>
<tr>
<td>SK</td>
<td>Eslovaquia</td>
</tr>
<tr>
<td>SN</td>
<td>Senegal</td>
</tr>
<tr>
<td>SZ</td>
<td>Swazilandia</td>
</tr>
<tr>
<td>TD</td>
<td>Chad</td>
</tr>
<tr>
<td>TG</td>
<td>Togo</td>
</tr>
<tr>
<td>TJ</td>
<td>Tayikistán</td>
</tr>
<tr>
<td>TM</td>
<td>Turkmenistán</td>
</tr>
<tr>
<td>TR</td>
<td>Turquía</td>
</tr>
<tr>
<td>TT</td>
<td>Trinidad y Tabago</td>
</tr>
<tr>
<td>UA</td>
<td>Ucrania</td>
</tr>
<tr>
<td>UG</td>
<td>Uganda</td>
</tr>
<tr>
<td>US</td>
<td>Estados Unidos de América</td>
</tr>
<tr>
<td>UZ</td>
<td>Uzbekistán</td>
</tr>
<tr>
<td>VN</td>
<td>Viet Nam</td>
</tr>
<tr>
<td>YU</td>
<td>Yugoslavia</td>
</tr>
<tr>
<td>ZW</td>
<td>Zimbabue</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1

NUEVOS ÉSTERES DERIVADOS DE COMPUESTOS FENIL-CICLOHEXIL SUSTITUIDOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos ésteres derivados de compuestos fenil-ciclohexil sustituidos, derivados del Tramadol. Los compuestos obtenidos presentan una actividad analgésica superior al tramadol, una toxicidad menor y una mayor duración de acción.

Antecedentes de la invención

El tratamiento del dolor presenta una gran importancia dentro del campo de la medicina. Los agentes farmacológicos actualmente utilizados para el tratamiento del dolor, pueden englobarse mayoritariamente en dos grandes grupos: compuestos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los AINES sólo son útiles en el caso de dolor leve a moderado, el dolor severo tradicionalmente se ha tratado con compuestos opioides. Sin embargo, dichos compuestos opioides presentan una serie de efectos secundarios indeseados, tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia y posibilidad de adicción.

La patente americana US 3652589 describe una clase de compuestos analgésicos con estructura de éteres de cicloalcanol fenol sustituidos teniendo un grupo amino de carácter básico en el anillo de cicloalquila. Entre ellos destaca el compuesto (1R, 2R ó 1S, 2S)-2-([(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol, comúnmente conocido como Tramadol, específicamente reivindicado en dicha patente.

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)
Una serie de productos derivados de los anteriores, en los que se ha producido la deshidratación en el anillo de cicloalcanol junto con la desmetilación del metoxilo de la posición 3 del anillo de fenilo, de estructura:

se hallan descritos en la patente holandesa NL 6610022.
Esta patente también describe productos derivados de los de la patente norteamericana citada, en los que el grupo metoxilo de la posición 3 del anillo de fenilo ha sido desmetilado. Es decir, productos de estructura:

Más recientemente, en la patente EP 753506, se han descrito nuevos derivados del tramadol, O-20 desmetil sustituidos, halogenados en posición 1 y/o 3-ciclohexil sustituidos.


Otro de los inconvenientes que presenta el Tramadol

5 En base a todos los antecedentes anteriores, continúan siendo de interés los compuestos con actividad analgésica similar o superior al Tramadol con toxicidad menor y con mayor duración de acción.

Descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos ésteres del O-desmetiltramadol o su derivado 1,2-deshidratado.

La actividad analgésica de estos compuestos ha resultado ser superior al Tramadol con una menor toxicidad y con una duración de acción más larga tras su administración por vía oral (Véase Figura 1).

En particular, la presente invención describe y reivindica los productos de fórmula general (I), sus sales e isómeros ópticos, así como su procedimiento de obtención.

20 Los productos de la presente invención se representan por la siguiente fórmula general (I):

\[
\text{O} \quad R_1
\]

\[
\text{R}_2 \quad \text{N-CH}_3 \\
\text{R}_3 \quad \text{CH}_3
\]

\[(I)\]

* Indica posibilidad de carbonos asimétricos

donde \( R_1 \) es:
10 $R_2$ es: OH;
$R_3$ es: H;
o bien $R_2$ y $R_3$ juntos forman un doble enlace;
$R_4$ es: H o alquilo $C_1$-$C_3$;
$R_5$ es: H, NH$_2$, NH-$R_{11}$ o O-$R_{11}$;
15 $R_6$ es: H, CO-$R_{11}$, O-$R_{11}$, o halógeno;
$R_7$ es: H, alquilo $C_1$-$C_5$, O-alquenilo $C_2$-$C_5$, fenilo,
o bien $R_6$ y $R_7$ son $-\text{CH}=$CR$_{12}$-CR$_{13}$=CH$^-$, formando un anillo aromático condensado opcionalmente sustituido;
$R_8$ es: OH, -O-CO-N(CH$_3$)$_2$ ó NH-$R_{11}$;
20 $R_9$ y $R_{10}$ son: H o alquilo $C_1$-$C_4$, iguales o distintos,
o bien forman un enlace $-\text{CH}_2$- $\text{CH}_2^-$;

$R_{11}$ es: fenilo; fenilo opcionalmente sustituido por 1 o más de los siguientes sustituyentes: halógeno (Cl, Br, I),
25 NO$_2$, alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, OH, o NH$_2$;

$R_{12}$ y $R_{13}$ son: H, o O-alquilo$C_1$-$C_3$, iguales o distintos.

Cuando $R_1$ es A, preferentemente, $R_4$ es metilo o H, $R_5$
30 es NH$_2$, 2,5-diclorofenilamino o H, $R_6$ es CO-fenilo
sustituido o H, $R_7$ es isobutil o H, o $R_6$ y $R_7$ forman un
anillo aromático condensado sustituido.

Más preferentemente, cuando $R_1$ es A, los productos
son:
35 - 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilamino-
metil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo
- 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo
- 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohex-1-enil)-fenilo
- 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo

Cuando R_1 es B, preferentemente, R_8 es OH ó -O-CO-10 N(CH_3)_2.

Más preferentemente, cuando R_1 es B, los productos son:

- 2-hidroxibenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo
- 2-Hidroxibenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo
- 2-dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo
- 2-Dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo.

Cuando R_1 es C, preferentemente, R_8 es metilo o H o bien forma un enlace -CH_2-CH_2- con R_{10}. Más preferentemente, cuando R_1 es C, los productos son:

- 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo
Descripción de los métodos

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden obtenerse mediante un procedimiento general que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con el correspondiente ácido o derivado de ácido de fórmula general (III).

\[
\begin{align*}
&\text{II} & \text{III} & \text{I} \\
&\text{Donde } R_1, R_2, R_3 \text{ tienen la significación definida anteriormente, y} \\
&L = \text{OH, halógeno, } -N=N-, O-R_{14} \text{ ó } -CO-R_{15}, \\
&\text{siendo} \\
&R_{14} = \text{Alquilo } C_{1-6}, \text{ fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, y} \\
&R_{15} = \text{Alquilo, un anillo de fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes o bien un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.}
\end{align*}
\]
Preferentemente L es OH o halógeno.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferentemente diclorometano, tetrahidrofurano, etc., en un margen de temperaturas comprendido entre -20° y 120°C, preferentemente entre 0° y 35°C y preferentemente en presencia de un agente favorecedor de la condensación, tal como carbonildiimidazol, diciclohexilcarbo-diimidida, etc.


Descripción de los procedimientos farmacológicos

Ensayos de la actividad analgésica

La actividad farmacológica de los productos de la presente invención se ensayó en varios modelos experimentales “in vivo”, reconocidos para valorar el dolor en animales.

a) Método de la placa caliente

El método utilizado es el descrito por Eddy N.B. y Leimbach D. (J. Pharm. Exp. Ther. 107: 385-393, 1953). El efecto analgésico de los productos se valoró analizando el comportamiento de los animales sobre una superficie caliente mantenida a 55°C±1°C.

Se utilizaron ratones Swiss macho de 20-25 g de peso. Los compuestos en estudio se administraron por vía oral o intraperitoneal 1 hora o 30 minutos antes de iniciar la prueba, respectivamente.

El procedimiento consistió en colocar los animales sobre la placa mantenidos en un cilindro de plexiglass de
25 cm de alto y 21 cm de alto. Se determinó el tiempo que los animales tardaron en saltar de la superficie caliente. Los animales se seleccionaron antes del inicio de la prueba de tal manera que aquellos que permanecieron más de 5 o 10 segundos sin saltar no se incluyeron en el grupo que recibiría tratamiento.

Treinta minutos después de administrar el producto en estudio, se repitió la prueba midiéndose nuevamente el tiempo máximo de permanencia antes de saltar. Aquellos 10 animales que no saltaron transcurridos 60 segundos se retiraron de la placa para evitar daño al animal y se contabilizaron como protección del 100%.

Los resultados se expresan como el % de incremento en el tiempo de salto calculado de la siguiente manera:

\[
\% \text{ incremento salto} = \left( \frac{t \text{ salto tratados} - t \text{ salto basal}}{t \text{ salto basal}} \right) \times 100
\]

Para determinar la duración del efecto analgésico de los productos administrados por vía oral, se valoró la actividad analgésica en la placa caliente 1, 3, 6, 8 y 24 horas después de la administración del producto además del grupo control que solo recibió tratamiento con el vehículo. Las respuestas basales se valoraron a los 30 y 5 minutos previos a la administración de los productos.

b) Determinación de la DL50 de los productos.


Para estimar la toxicidad aguda de los productos se utilizan ratones Swiss macho de un mismo lote, de 20-25 g de peso.
Antes de administrar los productos, los animales permanecieron un periodo de 12 horas de ayuno de alimento con libre acceso a ingesta de agua. Diversos subgrupos de 10 animales seleccionados al azar se administraron por via oral y en administración única con dosis crecientes de los productos, tras lo cual permanecieron durante un periodo de observación de 14 dias con libre acceso a agua y alimento. Al final, se procedió a cuantificar el numero de animales muertos de cada subgrupo y a calcular el valor de 10 la DL50 (1-2).

Descripción de la figura
La figura 1 muestra el curso temporal del efecto analgésico en la prueba de la placa caliente en ratón, representado como el tanto por ciento de incremento del tiempo de respuesta respecto al tiempo (en horas) transcurrido tras la administración del producto. Para el tramadol representado en gris, para el compuesto (I) del ejemplo 6 representado en rayas y del ejemplo 1 representado en negro.

PARTE EXPERIMENTAL

1.1. Ejemplos de síntesis

EJEMPLO N° 1

Síntesis de 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo
A 1 gr (4,8 mmol) de (±)-Ibuprofeno en 60 ml de THF seco se adicionaron 0,76 gr (4,8 mmol) de carbonildiimidazol. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, al cabo de las cuales se adicionó una disolución de 0,59 gr (2,4 mmol) de (RR,SS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenol previamente tratado con 0,1 gr (2,5 mmol) de hidruro sódico del 60% en aceite mineral.

La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró a sequedad y el residuo se trató con 100 ml de diclorometano y se lavó con 2 x 50 ml de NaOH 1N y 200 ml de H$_2$O.

La fase orgánica se secó y concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Eluyendo con CH$_2$Cl$_2$/EtOH 98/2 a 96/4 se obtuvieron 0,65 gr (62%) de producto puro en forma de aceite incoloro.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 0,90 (d, 6H); 1,20-2,20 [m, 21H que incluye a 1,6 (d, 3H) y a 2,05 (s, 6H)]; 2,32-2,44 (d,d, 1H); 2,47 (d, 2H); 3,92 (c, 1H); 6,78-6,86 (m, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,18 (s.a., 1H); 7,22-7,34 (m, 4H).

**EJEMPLO Nº 2**

Síntesis de 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo Nº 1 y sustituyendo el (±)-Ibuprofeno por ácido (+)-6-metoxi-α-metil-2-naftilacético (Naproxeno) se obtiene el producto del título con Rto. del 40% en forma de aceite.

15 $^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,20-2,20 [m, 20 H que incluye a 1,67 (d, 3H,)] y a 2,06 (s, 6H); 2,35 (dd, 1H); 3,91 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,75-6,85 (m, 1H); 7,00 (s.a., 1H); 7,15-7,35 (m, 4H); 7,50 (d.d, 1H); 7,70-7,80 (m, 3H).

EJEMPLO Nº 3

Síntesis de 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)

fenilo
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo N°1 y sustituyendo el (±)-Ibuprofeno por (±) ketorolac (ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico) se obtiene el producto del título en forma de aceite.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,20-2,20 (m, 17H); 2,40 (d.d, 1H); 2,80-3,10 (m, 2H); 4,28-4,72 (m, 3H); 6,26(d, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,90-6,98 (m, 1H); 7,30-7,60 (m, 6H); 7,78-7,88 (m, 2H)

10 EJEMPLO N° 4

Síntesis de 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo N°1 y sustituyendo el (RR,SS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenol por 3-(2-dimetil-aminometil-1-25 ciclohex-1-enil)-fenol se obtuvo el producto del título en forma de aceite.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 0,90 (d, 6H); 1,60 (d, 3H); 1,62-1,98 (m, 4H); 2,02 (s, 6H); 2,10-2,25 (m, 4H); 2,45 (d, 30 2H); 2,70 (s.a., 2H); 3,92 (c, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,82-6,90 (m, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,20-7,32 (m, 3H).
EJEMPLO Nº 5

Síntesis de 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo Nº1 y sustituyendo el (±)-Ibuprofeno por ácido (+)-6-metoxi-α-metil-2-naftalenacetico (Naproxeno) y el (RR,SS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenol por 3-(2-dimetil-aminometil-ciclohex-1-enil)-fenol se obtuvo el producto del título en forma de aceite.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,60-1,76 (m, 4H); 1,68 (d, 3H); 2,02 (s, 6H); 2,10-2,24 (m, 4H); 2,66 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,70 (d, 1H); 2,82-2,92 (m, 2H); 7,12-7,28 (m, 3H); 7,50 (dd, 1H); 7,70-7,78 (m, 3H).

EJEMPLO Nº 6

(RR-SS)-2-hidroxbenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo
A una disolución de 7,3 g (29,3 mmol) de (RR-SS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil) fenol y 2,6 g (32,5 mmol) de piridina en 50 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota a 0 °C una disolución de 5,8 g (29,3 mmol) de 5 cloruro de acetilsalicililoilo en 50 ml de CH₂Cl₂. Se mantuvo la mezcla a 0 °C durante 10 h., se añadieron 100 ml de metanol y 100 ml de HCl 1N se mantuvo a 25 °C durante 4 días. Después de evaporar el metanol y basificar a pH 8,5 con Na₂CO₃, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los 10 extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 1000:30:3, obteniéndose 1,7 g (16%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,20-2,25 (m, 16H) que incluye a 2,11 (s, 6H); 2,45 (dd, 1H); 6,90-7,15 (m, 3H); 7,30-7,48 (m, 3H); 7,48-7,62 (m, 1H); 8,08 (dd, 1H); 10,55 (s,1H, intercambia con D₂O)

EJEMPLO N° 7

2-Hidroxibenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo
Partiendo de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenol y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo N° 6 se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,60-1,80 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,15-2,35 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 6,90-7,10 (m, 5H); 7,40 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,50 (sa, 1H, intercambia con D$_2$O).

**EJEMPLO N° 8**

**(RR-SS)-2-dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo**

A una disolución de 1.9 g (7.7 nmol) de (RR-SS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil) fenol y 0.73 g (9.2 nmol) de piridina en 50 ml de CH$_2$Cl$_2$ se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 1.82 g (8.0 nmol) de cloruro de 2-dimetilcarbamoiloxibenzoilo en 25 ml de CH$_2$Cl$_2$. Se mantuvo la mezcla a 0°C durante 10 h, se virrió sobre agua helada, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de CH$_2$Cl$_2$. La fase orgánica se secó (MgSO$_4$) y evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con CH$_2$Cl$_2$/acetona 80:20. Se obtuvieron 570 mg
(48%) del compuesto del título en forma de aceite naranja.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,30-1,90 (m, 9H); 2,05 (m, 1H); 2,10 (s, 6H); 2,45 (dd, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 5 7,00-7,10 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30-7,40 (m, 4H); 7,60 (t, 1H); 8,15 (d, 1H).

**EJEMPLO Nº 9**

10 2-Dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo.

![Chemical Structure](image)

Partiendo de 925 mg (4,0 mmol) de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenol y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo Nº 8 se obtuvieron 190 mg (32%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

$^1$H-RMN (CDCl$_3$): 1,70 (m, 4H); 2,07 (s, 6H); 2,10-2,30 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,10 (s, 2H); 30 6,90 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30-7,45 (m, 2H); 7,65 (t, 1H); 8,20 (d, 1H).

**Ejemplos de Resultados farmacológicos**

En la Tabla 1, a continuación, se muestran los
resultados de la actividad farmacológica de diversos ejemplos del producto de la invención, así como el Tramadol. Los resultados se expresan como el % de incremento en el tiempo de respuesta en el test de la 5 placa caliente.

En la Tabla 2, se muestran los valores de toxicidad aguda del Tramadol y de ejemplos del producto de la invención, observándose la menor toxicidad de estos últimos.
Actividad analgésica de los productos en la placa caliente en el ratón

<table>
<thead>
<tr>
<th>PRODUCTO (15 mg/kg, i.p.)</th>
<th>% Incremento &quot;t&quot; respuesta (n = 20)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tramadol</td>
<td>218±98</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 1</td>
<td>568±100</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 2</td>
<td>539±50</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 3</td>
<td>416±146</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 4</td>
<td>333±134</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 5</td>
<td>356±151</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 6</td>
<td>546±63</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 7</td>
<td>634±42</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 8</td>
<td>327±65</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 9</td>
<td>465±13</td>
</tr>
<tr>
<td>PRODUCTO</td>
<td>% incremento tiempo respuesta placa caliente (n= 20-40)</td>
</tr>
<tr>
<td>----------</td>
<td>----------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>TRAMADOL</td>
<td>87±23</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 6</td>
<td>248±72</td>
</tr>
<tr>
<td>EJEMPLO 1</td>
<td>210±88</td>
</tr>
</tbody>
</table>
21

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):

\[
\text{R1} \quad \text{O} \quad \text{R2} \quad \text{N-CH}_3 \\
\text{O} \quad \text{R3} \quad \text{CH}_3
\]

(II)

15 donde R1 es:

A  B  C

20  R2 es: OH;
R3 es: H
o bien R2 y R3 juntos forman un doble enlace;
R4 es: H o alquilo C1-C3;
R5 es: H, NH2, o NH-R11, O-R11,
R6 es: H, CO-R11, O-R11, o halógeno,
R7 es: H, alquilo C1-C5, O-alquenilo C2-C5, fenilo,
bien R6 y R7 son -CH=CR12-CR13=CH- , formando un anillo
aromático condensado opcionalmente sustituido.
R8 es: NH-R11, OH, -O-CO-N(CH3)2.
R\textsubscript{6} y R\textsubscript{10} son: H ó alquilo C\textsubscript{1}-C\textsubscript{4}, iguales o distintos, bien forman un enlace \(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\).

R\textsubscript{11} es: fenilo; fenilo opcionalmente sustituido por 1 o más de los siguientes sustituyentes: halógeno (Cl, Br, I), NO\textsubscript{2}, alquilo C\textsubscript{1}-C\textsubscript{6}, alquenilo C\textsubscript{2}-C\textsubscript{6}, OH, o NH\textsubscript{2}.

R\textsubscript{12} y R\textsubscript{13} son: H, o O-alquiloC\textsubscript{1}-C\textsubscript{3}, iguales o distintos; sus sales e isómeros ópticos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R\textsubscript{1} es A, y R\textsubscript{4} es metilo o H, R\textsubscript{5} es NH\textsubscript{2}, 2,5-diclorofenilamino o H, R\textsubscript{6} es CO-fenilo sustituido o H, R\textsubscript{7} es isobutilo o H, o R\textsubscript{6} y R\textsubscript{7} forman un anillo aromático condensado sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R\textsubscript{1} es B, y R\textsubscript{6} es OH ó \(-\text{O-CO-N(CH}_3)_2\).

4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R\textsubscript{1} es C, y R\textsubscript{6} es metilo o H o bien forma un enlace \(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\) con R\textsubscript{10} y R\textsubscript{11} es fenilo o tolilo.

5. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se selecciona entre uno de los siguientes:

- 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo;
- 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo;
- 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo;
- 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo;
6. Compuesto según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que se selecciona entre uno de los siguientes:
   - 2-hidroxibenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenilo;
   - 2-Hidroxibenzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo;
   - 2-dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenilo;
   - 2-Dimetilcarbamoiloxi-benzoato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo.

7. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que se selecciona entre uno de los siguientes:
   - 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo

8. Procedimiento de obtención de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):

![Diagrama](image)

II

III

donde:
\[ R_2 = OH \]
\[ R_3 = H \]

o bien \( R_2 \) y \( R_3 \) juntos forman un doble enlace;
\[ X = \text{OH, halógeno, } \text{N} \text{N} \text{O-R_{14}} \text{ ó } -\text{CO-} \]

\( R_{14} = \) Alquilo C\(_{1-6}\), fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, y
\( R_{15} = \) Alquilo, un anillo de fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes o bien un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

\[ R_1 = \]

\[ R_4 \text{ es: } \text{H o alquilo } C_1-C_3; \]
\[ R_5 \text{ es: } \text{H, NH}_2, \text{ o NH-R_{11}, O-R_{11};} \]
\[ R_6 \text{ es: } \text{H, CO-R_{11}, O-R_{11}, o halógeno;} \]
\[ R_7 \text{ es: } \text{H, alquilo } C_1-C_5, \text{ O-alquenilo } C_2-C_5, \text{ fenilo, o bien } R_6 \text{ y } R_7 \text{ son } -\text{CH=CR}_{12}-\text{CR}_{13}=\text{CH}_2-, \text{ formando un anillo aromático condensado opcionalmente sustituido;} \]
\[ R_8 \text{ es: } \text{NH-R_{11}, OH, } -\text{O-CO-N(Ch}_3)_2; \]
\[ R_9 \text{ y } R_{10} \text{ son: } \text{H o alquilo } C_1-C_4, \text{ iguales o distintos, o bien forman un enlace } -\text{CH}_2-\text{CH}_2--; \]
\[ R_{11} \text{ es: fenilo; fenilo opcionalmente sustituido por 1 o más de los siguientes sustituyentes: halógeno (Cl, Br, I), NO}_2, \text{ alquilo } C_1-C_6, \text{ alquenilo } C_2-C_6, \text{ OH, o NH}_2; \]
R₁₂ y R₁₃ son: H, o 0-alquiloC₁-C₃, iguales o distintos; en un disolvente inerte, en un margen de temperaturas comprendido entre -20° y 120°C, en presencia o no de un agente favorecedor de la condensación.

9. Procedimiento de obtención según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que dicho disolvente inerte es diclorometano, tetrahidrofurano.

10 10. Procedimiento de obtención según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que dicho agente favorecedor de la condensación es carbonildiimidazol, diciclohexilcarbo-diimidida.

15 11. Procedimiento de obtención según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que dicho margen de temperaturas está comprendido entre 0° y 35°C.

12. Utilización de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

<table>
<thead>
<tr>
<th>IPC</th>
<th>7</th>
<th>C07C219/26</th>
<th>C07D207/337</th>
<th>A61K31/24</th>
</tr>
</thead>
</table>

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

<table>
<thead>
<tr>
<th>IPC</th>
<th>7</th>
<th>C07C</th>
<th>C07D</th>
</tr>
</thead>
</table>

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched.

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Category</th>
<th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th>
<th>Relevant to claim No.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>US 5 733 936 A (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) claims 2,4,5; examples</td>
<td>1-12</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>GB 997 399 A (CHEMIE GRUNENTHAL GMBH) 7 July 1965 (1965-07-07) claims 2,7,8,15</td>
<td>1-12</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>US 3 652 589 A (FLICK KURT ET AL) 28 March 1972 (1972-03-28) claims 2-23</td>
<td>1-12</td>
</tr>
</tbody>
</table>

- Further documents are listed in the continuation of box C. (X)
- Patent family members are listed in annex.

- Special categories of cited documents:
  - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
  - "E" earlier document but published on or after the international filing date.
  - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified).
  - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means.
  - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed.

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family.

**Date of the actual completion of the international search**

8 February 2000

**Date of mailing of the international search report**

21 March 2000

**Name and mailing address of the ISA**

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

**Authorized officer**

Elena Albaran
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>US 5733936 A</td>
<td>31-03-1998</td>
<td>DE 19525137 A</td>
<td>16-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 183495 T</td>
<td>15-09-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 703890 B</td>
<td>01-04-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 5945396 A</td>
<td>23-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2180816 A</td>
<td>12-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1146987 A</td>
<td>09-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 59602775 D</td>
<td>23-09-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0753506 A</td>
<td>15-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 9661884 A</td>
<td>29-12-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 9031033 A</td>
<td>04-02-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 315192 A</td>
<td>20-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SI 753506 T</td>
<td>31-10-1999</td>
</tr>
<tr>
<td>GB 997399 A</td>
<td></td>
<td>BE 646062 A</td>
<td>02-10-1964</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CH 439273 A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 1199764 B</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FI 42320 B</td>
<td>31-03-1970</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FR 3618 M</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FR 1543914 A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NL 6403199 A,B</td>
<td>05-10-1964</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SE 300615 B</td>
<td>06-05-1968</td>
</tr>
<tr>
<td>US 3652589 A</td>
<td>28-03-1972</td>
<td>US 3830934 A</td>
<td>20-08-1974</td>
</tr>
</tbody>
</table>
INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACION DE LA INVENCION
CIP 7 C07C219/26 C07D207/337 A61K31/24
Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional y la IPC

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP 7 C07C C07D

Otra documentación consultada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

<table>
<thead>
<tr>
<th>Categoría</th>
<th>Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes</th>
<th>Nº de las reivindicaciones pertinentes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>US 5 733 936 A (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 31 Marzo 1998 (31.03.98) Reivindicaciones 2, 4, 5; Ejemplos</td>
<td>1-12</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>GB 997 399 A (CHEMIE GRUNENTHAL GMBH) 7 Julio 1965 (07.07.65) Reivindicaciones 2, 7, 8, 15</td>
<td>1-12</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>US 3 652 589 A (FLICK KURT ET AL) 28 Marzo 1972 (28.03.72) Reivindicaciones 2-23</td>
<td>1-12</td>
</tr>
</tbody>
</table>

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales.

X Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:
  * "A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera como particularmente pertinente
  * "E" documento anterior, publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma
  * "L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)
  * "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
  * "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento asociadamente

"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional
8 Febrero 2000 (08.02.00)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
21 Marzo 2000 (21.03.00)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.

Funcionario autorizado

Teléfono Nº

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio de 1992)
Información relativa a miembros de familias de patentes

<table>
<thead>
<tr>
<th>Documento de patente citado en el informe de búsqueda</th>
<th>Fecha de publicación</th>
<th>Miembro(s) de la familia de patentes</th>
<th>Fecha de publicación</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>US 5733936 A</td>
<td>31-03-1998</td>
<td>DE 19525137 A</td>
<td>16-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 183495 T</td>
<td>15-09-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 703890 B</td>
<td>01-04-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 5945396 A</td>
<td>23-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2180816 A</td>
<td>12-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1146987 A</td>
<td>09-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 59602775 D</td>
<td>23-09-1999</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0753506 A</td>
<td>15-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 9601884 A</td>
<td>29-12-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 9031033 A</td>
<td>04-02-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 315192 A</td>
<td>20-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SI 753506 T</td>
<td>31-10-1999</td>
</tr>
<tr>
<td>GB 997399 A</td>
<td></td>
<td>BE 646062 A</td>
<td>02-10-1964</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CH 439273 A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 1199764 B</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FI 42320 B</td>
<td>31-03-1970</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FR 3618 M</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FR 1543914 A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NL 6403199 A.B</td>
<td>05-10-1964</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SE 300615 B</td>
<td>06-05-1968</td>
</tr>
<tr>
<td>US 3652589 A</td>
<td>28-03-1972</td>
<td>US 3830934 A</td>
<td>20-08-1974</td>
</tr>
</tbody>
</table>