

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96110802.9

C07C215 / 46
 C07C217 / 56 C07C219 / 28
 C07C213 / 02 C07C271 / 58
 C07C229 / 08 C07D213 / 64
 C07D295 / 112 C07D333 / 64
 C07D277 / 34 A61K 31 / 135
 A61K 31 / 425 A61K 31 / 44
 [11] 公开号 CN 1146987A

[43]公开日 1997年4月9日

[22]申请日 96.7.10

[30]优先权

[32]95.7.11 [33]DE[31]19525137.7

[71]申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 联邦德国阿兴

[72]发明人 H·H·布施曼

W·W·A·施特拉斯伯格 N·塞尔夫

E·J·弗里德里希斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏 田舍人

权利要求书 6 页 说明书 29 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为药用活性成分的6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物

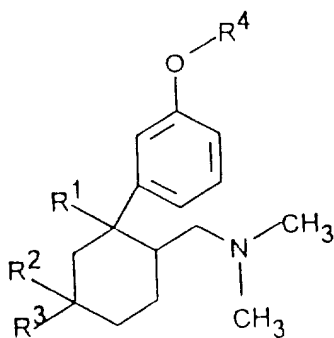
[57]摘要

本发明公开了 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物、其制备方法以及这些化合物在药物中的用途。

权利要求书

1. 以碱的形式存在的式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物及其与生理上相容的酸形成的盐:

5



10

式中

R¹ 是 H、OH、Cl 或 F,

R² 和 R³ 相同或不同, 代表 H、C₁₋₄ 烷基、苄基、CF₃、OH、OCH₂-C₆H₅、O-C₁₋₄ 烷基、Cl 或 F, 但条件是: 基团 R² 或 R³ 中至少一个代表 H,

15

R⁴ 代表 H, CH₃, PO(OC₁₋₄ 烷基)₂, CO(OC₁₋₅ 烷基), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₃ 烷基, CO-C₆H₄-R⁵, CO-C₁₋₅ 烷基, CO-CHR⁶-NHR⁷ 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团,

R⁵ 代表在邻位的 OC(O)C₁₋₃ 烷基或在间位或对位的 CH₂-N(R⁸)₂, 其中 R⁸ 代表 C₁₋₄ 烷基或者两个 R⁸ 基团与 N 一起构成 4-吗啉代基团, 和 R⁶ 和 R⁷ 相同或不同, 代表 H 或 C₁₋₆ 烷基,

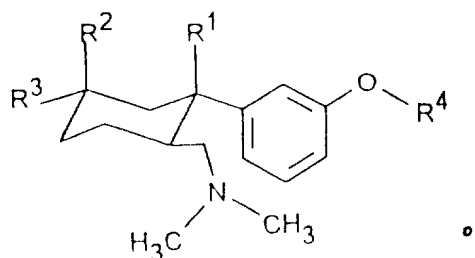
20

但条件是: 当 R² 和 R³ 两个基团均代表 H 时, 若 R¹ 代表 H、OH 或 Cl, 则 R⁴ 不是 CH₃, 或者若 R¹ 代表 OH, 则 R⁴ 不是 H。

2. 按照权利要求 1 的 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物, 其特征在于: R¹ 是 H, OH 或 F。

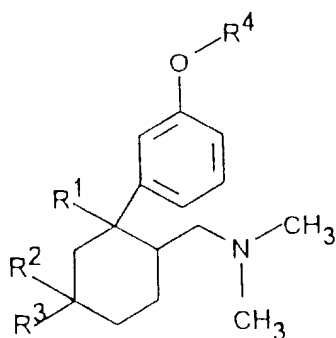
25

3. 按照权利要求 1 或 2 或者权利要求 1 和 2 的 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物, 其特征在于: 所述化合物具有式 Ia 的构型:



5

4. 式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法,



10

式中

R^1 是 OH,

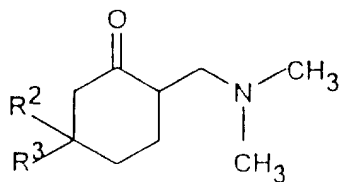
15 R^2 和 R^3 相同或不同, 代表 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、Cl 或 F,

但条件是: 基团 R^2 或 R^3 中至少一个代表 H, 和

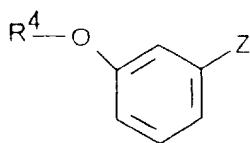
R^4 代表 H, CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团,

但条件是: 若基团 R^2 和 R^3 均代表 H, 则 R^4 既不是 CH_3 , 也不是 H;

20 所述制备方法的特征在于: 使式 II β -二甲氨基酮



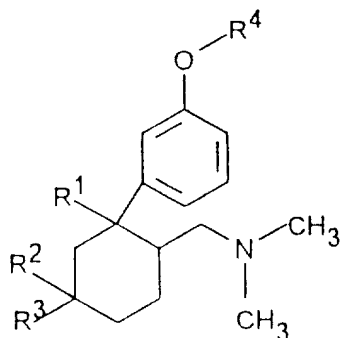
25 与下式 III 有机金属化合物反应生成 R^1 代表 OH 的式 I 化合物:



式中 Z 代表 MgCl, MgBr, MgI 或 Li。

5. 式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法,

5



式中

10

R¹ 是 OH,

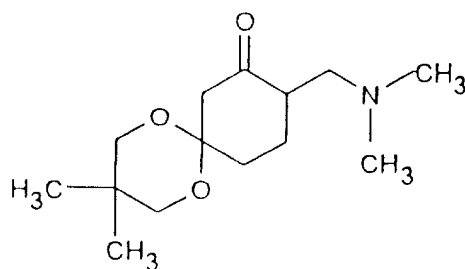
基团 R² 或 R³ 之一代表 H, 另一个代表 OH、O-C₁₋₄ 烷基或
OCH₂C₆H₅, 和

R⁴ 代表 H, CH₃ 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯
基基团;

15

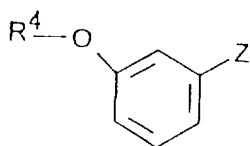
所述制备方法的特征在于: 使具有式 V 螺环缩酮结构的 β-二甲氨基酮

20



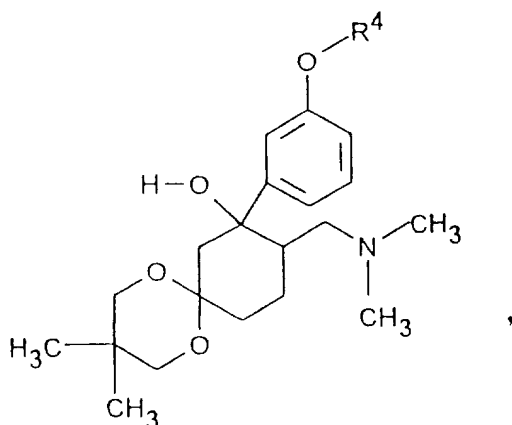
与式 III 有机金属化合物

25



(式中 Z 代表 MgCl, MgBr, MgI 或 Li) 反应生成式 VI 化合物:

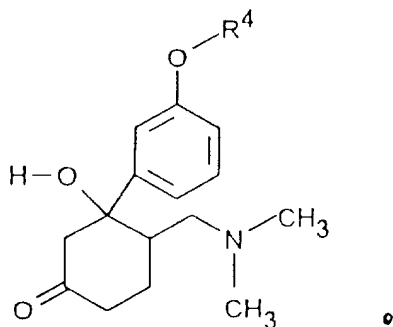
5



10

将得到的化合物通过质子催化的脱乙酰反应转化成式 VIII 酮衍生物，
 随后将获得的酮衍生物用配位碱金属氢化物还原，生成式 I 化合物，
 其中基团 R^2 或 R^3 之一代表 OH，和，若期望，将由还原反应获得的
 式 I 化合物在用 C_1 - C_4 烷基卤或苄基卤转化成碱金属盐后，转化成基团
 R^2 或 R^3 之一代表 $O-C_{1-4}$ 烷基或 $OCH_2C_6H_5$ 的式 I 化合物，所述式 VIII
 酮衍生物如下：

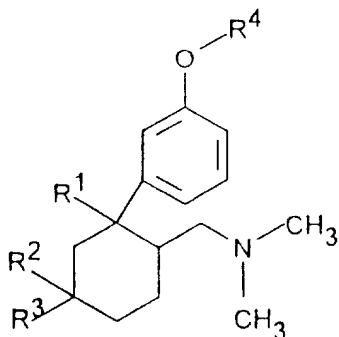
15



20

6. 式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法，

25



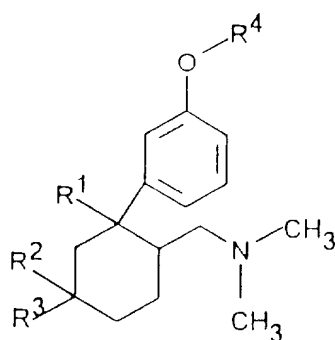
式中
 R^1 是 H，

R^2 和 R^3 相同或不同, 代表 H 、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、 $OCH_2C_6H_5$ 或 F , 但条件是: 基团 R^2 或 R^3 中至少一个是 H , 和 R^4 代表 H , CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团;

5 所述制备方法的特征在于: 使 R^1 为 Cl 的式 I 化合物与硼氢化锌、氰基硼氢锌或氰基硼氢锡在醚中反应, 或者使 R^1 是 OH 的式 I 化合物与阮内镍在 C_2-C_4 烷醇中反应。

7. 式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法,

10



式中

15

R^1 是 H ,

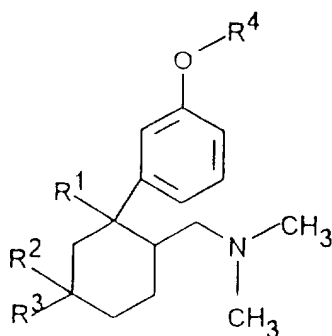
R^2 和 R^3 相同或不同, 代表 H 、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 或 F , 但条件是: 基团 R^2 或 R^3 中至少一个是 H , 和 R^4 代表 CH_3 ;

20

所述制备方法的特征在于: 将 R^1 为 Cl 的式 I 化合物在钨催化剂存在下在 C_1-C_4 烷醇中氢化。

8. 式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法,

25



式中

R^1 是 F,

R^2 和 R^3 相同或不同, 代表 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、 $OCH_2C_6H_5$ 、
Cl 或 F, 但条件是: 基团 R^2 或 R^3 中至少一个是 H, 和

5 R^4 代表 CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基
团;

所述制备方法的特征在于: 使 R^1 为 OH 的式 I 化合物与三氟化二甲氨基硫反应。

9. 按照权利要求 1 的式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物
10 作为活性成分在药物中的用途。

10. 按照权利要求 9 的用途, 其特征在于所述药物是止痛药。

说明书

作为药用活性成分的 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物

5

本发明涉及 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物、其制备方法和这些化合物在药物中的用途。

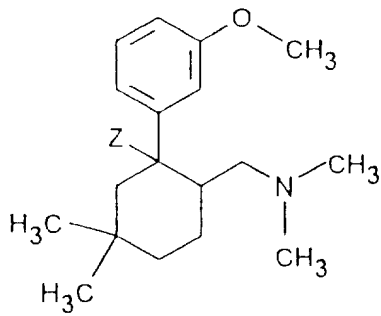
慢性或非慢性疼痛的治疗在医学中极为重要。目前在世界范围内需要并非非用类鸦片(opioid)但却能显示良好的效力的另外的疼痛治
10 疗法，靶定向治疗慢性或非慢性疼痛对病人适宜，在治疗病人的疼痛方面被认为是成功且令人满意的治疗方法。对靶定向治疗慢性或非慢性疼痛的迫切需要为近来已在镇痛剂的应用领域或在伤害感受(nociception)方面的基础研究中发表的大量的科学著作证实。

类鸦片尽管能产生一系列副作用例如依赖性、呼吸抑制、胃肠道
15 抑制作用和顽固性便秘，但用于治疗疼痛已有多数年。因此，它们只可以在延长的一段时间内使用或者在特殊的保护措施例如特殊的处方规则下大剂量使用 (Goodman, Gilman “ The Pharmaceutical Basis of Therapeutics “ Pergamon Press, New York, 1990)。

盐酸反胺苯环醇, (1RS,2RS)-2[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)
20 环己醇盐酸盐, 在中枢作用的镇痛剂中占有特殊的位置, 因为这个活性成分是疼痛的强抑制剂而没有已知的类鸦片的副作用(J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 331 (1993))。反胺苯环醇是外消旋物, 由等量的(+)和(-)对映体组成。在体内, 该活性成分形成代谢物 O-去甲基反胺苯环醇, 同样以对映体的混合物的形式存在。研究表明反胺苯环醇的对映
25 体和反胺苯环醇代谢物的对映体均在镇痛效果方面具有部分作用(J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992))。

式

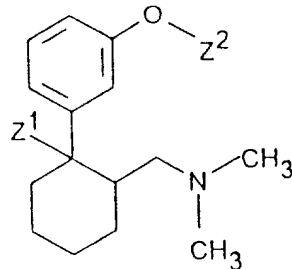
5



化合物由 Chem. Pharm. Bull. 32, 2279 (1984)中得知, 其中 Z 代表 H 或 OH。这些物质具有镇痛作用, 但比反胺苯环醇的弱得多。

10 本发明的主要目的是开发适于治疗严重疼痛却不产生已知的类鸦片的副作用的具有镇痛作用的物质。待开发的物质应不产生在用反胺苯环醇治疗的某些病例中出现的副作用例如恶心和呕吐也是本发明的目的。

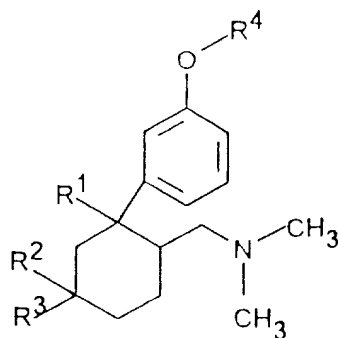
15 现已发现, 某些 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物能满足对待开发物质的要求。这些化合物由显著的镇痛作用而引人注目, 其镇痛作用比反胺苯环醇和由 Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (IA) 107 (1978) 中得知的下式化合物的强得多:



20 式中 Z¹ 是 H、OH 或 Cl, 和 Z² 是 CH₃, 或者 Z¹ 是 OH, 和 Z² 是 H。

因此, 本发明涉及以碱的形式存在的式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物及其与生理上相容的酸形成的盐:

25



式中

R^1 是 H、OH、Cl 或 F，

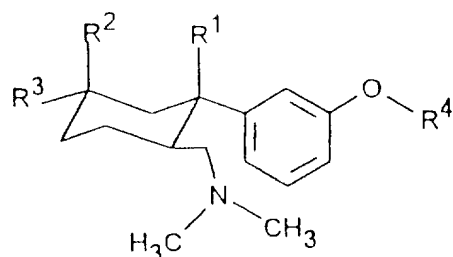
R^2 和 R^3 相同或不同，代表 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、OH、
OCH₂-C₆H₅、O- C_{1-4} 烷基、Cl 或 F，但条件是：基团 R^2 或 R^3 中
至少一个代表 H，

R^4 代表 H，CH₃，PO(OC₁₋₄ 烷基)₂，CO(OC₁₋₅ 烷基)，CO-NH-
C₆H₄-C₁₋₃ 烷基，CO-C₆H₄-R⁵，CO-C₁₋₅ 烷基，CO-CHR⁶-NHR⁷ 或
者未取代的或取代的吡啶基、噁酚基、噁唑基或苯基基团，

R^5 代表在邻位的 OC(O)C₁₋₃ 烷基或在间位或对位的 CH₂-N(R⁸)₂，其中
 R^8 代表 C_{1-4} 烷基或者两个基团 R^8 与 N 一起构成 4-吗啉代基团，和
 R^6 和 R^7 相同或不同，代表 H 或 C_{1-6} 烷基，

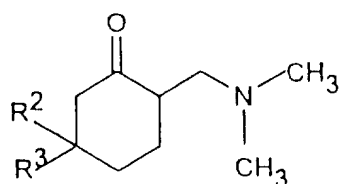
但条件是：当 R^2 和 R^3 两个基团均代表 H 时，若 R^1 代表 H、OH 或 Cl，
则 R^4 不是 CH₃，或者若 R^1 代表 OH，则 R^4 不是 H。

优选的 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物是 R^1 代表 H、OH
或 F 的式 I 化合物。特别优选的 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物
是其具有式 Ia 构型的非对映体形式，其中苯环和二甲氨基甲基基团互
为反式：



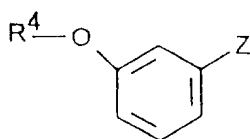
本发明还涉及式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备
方法，在所述式 I 化合物中， R^1 代表 OH，和 R^2 和 R^3 相同或不同，
代表 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、Cl 或 F，但条件是：基团 R^2 或
 R^3 中至少一个是 H，和 R^4 代表 H，CH₃ 或者未取代的或取代的吡啶
基、噁酚基、噁唑基或苯基基团，但条件是：若基团 R^2 和 R^3 均代表 H，
则 R^4 既不是 CH₃，也不是 H；所述制备方法的特征在于：使式 II β -

二甲氨基酮



5

与下式 III 有机金属化合物反应生成式 I 化合物:



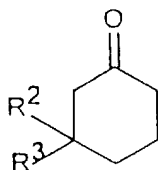
10

式中 Z 代表 MgCl, MgBr, MgI 或 Li。

β -二甲氨基酮与式 III 格氏化合物或与式 III 有机锂化合物的反应可在脂族醚例如乙醚和/或四氢呋喃中在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间的温度进行。式 III 有机锂化合物可由 Z 代表 Cl、Br 或 I 的式 III 化合物与正丁基锂/己烷溶液的反应, 例如通过卤素/锂交换来获得。在式 II β -二甲氨基酮与有机金属化合物反应时, β -二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物以优选的式 Ia 相对构型获得。

15

式 II β -二甲氨基酮如下获得: 由式 IV 酮

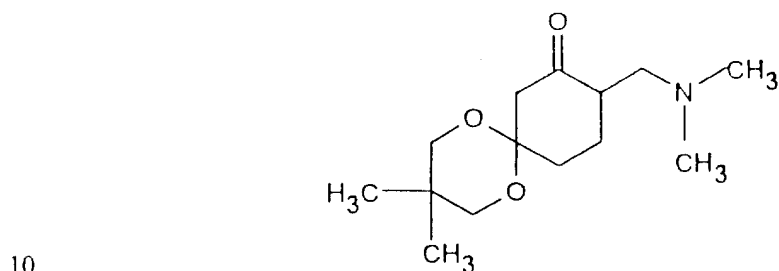


20

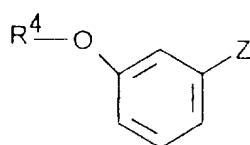
出发, 在冰乙酸或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷醇中与二甲氨基盐酸盐和甲醛反应, 或者在乙腈中在乙酰氯催化下与氯化亚甲基二甲基铵(dimethylammonium methylene chloride)反应(Synthesis 1973, 703; Tietze, Eicher "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum" ["Reactions and Synthesis in the Practice of Organic chemistry"], Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, 第 189 页)。由氨基甲基化反应制得的非对映的 β -二甲氨基酮可以通过用柱层析分离或使其盐酸盐由有机溶剂例如 2-丁酮和/或丙酮中分步结晶而以纯的非对映体形式获得。

25

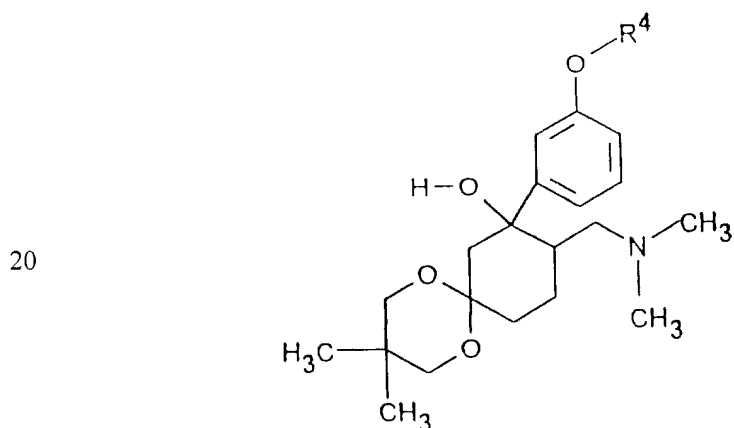
本发明还涉及式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法，在所述式 I 化合物中， R^1 是 OH，基团 R^2 或 R^3 之一是 H，另一个代表 OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基或 $OCH_2C_6H_5$ ，和 R^4 代表 H， CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团；所述制备方法
5 的特征在于：使具有式 V 螺环缩酮结构的 β -二甲氨基酮



与式 III 有机金属化合物



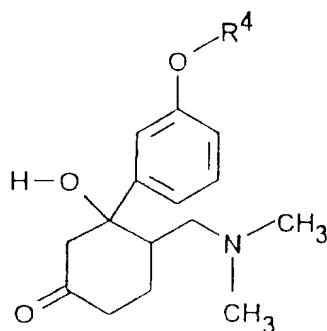
15 (式中 Z 代表 MgCl, MgBr, MgI 或 Li) 反应生成式 VI 化合物:



将得到的式 VI 化合物通过质子催化的脱乙酰反应转化成相应的式
25 VIII 酮衍生物，随后将获得的酮衍生物用配位碱金属氢化物还原，生成式 I 化合物，其中基团 R^2 或 R^3 之一代表 OH，和，若期望，将由还原反应获得的式 I 化合物在用 C_{1-4} 烷基卤或苄基卤转化成碱金属盐后，转化成基团 R^2 或 R^3 之一代表 $O-C_{1-4}$ 烷基或 $OCH_2C_6H_5$ 的式 I 化

合物，所述式 VIII 酮衍生物如下：

5



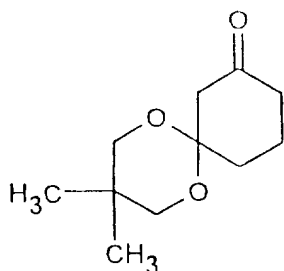
10

式 VIII 化合物的还原最好在有机溶剂例如四氢呋喃、乙醚和/或 C₂-C₄ 烷醇中用硼氢化钠或氢化铝锂来进行。若 R² 或 R³ 代表 OC₁-C₄ 烷基或 OCH₂Ph 的化合物要用本发明方法获得，则将用还原反应获得的化合物用碱金属氢化物例如氢化钠和/或氢化钾在溶剂例如二甲基甲酰胺中转化成相应的碱金属盐化合物，随后使其与 C₁-C₄ 烷基卤或苄基卤反应。

15

带有式 V 螺环缩酮结构的 β-二甲氨基酮可由式 VII 9-二甲氨基甲基-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-8-酮出发，通过在乙酰氯催化下与氯化亚乙基二甲基铵(dimethylammonium ethylene chloride)在乙腈中反应来获得(*Synthesis* 1973, 703; Tietze, Eicher "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, 第 189 页); 所述式 VII 如下：

20



25

该化合物可通过环己烷-1,3-二酮的定向单乙酰化(monoacetylation)来获得。

本发明还涉及式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法，在所述式 I 化合物中，R¹ 是 H，和 R² 和 R³ 相同或不同，代表

H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 、 $OCH_2C_6H_5$ 或F，但条件是：基团 R^2 或 R^3 中至少一个是H，和 R^4 代表H， CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团；所述制备方法的特征在于：使 R^1 为Cl的式I化合物与硼氢化锌、氰基硼氢锌或氰基硼氢锡在醚中反应，或者使 R^1 是OH的式I化合物与阮内镍在 C_2-C_4 烷醇中反应。

R^1 是Cl的式I化合物与硼氢化物的反应最好在乙醚和/或四氢呋喃中在 $0-30^\circ C$ 之间的温度进行。 R^1 是OH的式I化合物与阮内镍的反应最好在 C_2-C_4 烷醇中在 $70-100^\circ C$ 之间的温度进行(J. Org. Chem. 59, 6895 (1994); 和 Angew. Chem. 95, 568 (1983))。

式中 R^1 是H、基团 R^2 或 R^3 之一代表H而另一个代表Cl和 R^4 代表H、 CH_3 或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团的式I环己烷化合物可由相应的基团 R^2 或 R^3 之一代表H而另一个代表OH和 R^1 与 R^4 的定义同上的式I环己烷化合物出发，通过与亚硫酸氯或氢氯酸/氯化锌按已知方法反应来获得(J. Chem. Soc. 1943, 636; J. Org. Chem. 17, 1116 (1952))。

本发明还涉及式I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法，在所述式I化合物中， R^1 是H，和 R^2 和 R^3 相同或不同，代表H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 或F，但条件是：基团 R^2 或 R^3 中至少一个是H，和 R^4 代表 CH_3 ；所述制备方法的特征在于：使 R^1 为Cl的式I化合物在钨催化剂存在下在 C_1-C_4 烷醇中氢化。该氢化反应最好在1-100巴之间的压力下在 $20-80^\circ C$ 之间的温度进行。

式中 R^1 是H、 R^2 或 R^3 相同或不同并代表H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 CF_3 或F和 R^4 是H的式I化合物可由相应的甲氧基苯基化合物出发，通过与浓氢溴酸一起加热几小时来获得(Chem. Rev. 54, 615 (1954); J. Am. Chem. Soc. 74, 1316 (1952))。

R^1 是Cl并且 R^2 或 R^3 均不代表OH的式I环己烷化合物可通过以游离碱或盐酸盐的形式存在的 R^1 是OH的式I化合物在无溶剂条件下与亚硫酸氯在 $0-20^\circ C$ 之间的温度反应来获得。在该方法中，进行氯交

换,同时构型得以保持。R¹是Cl和R²或R³是OH的式I环己烷化合物可按本领域公知的方法由相应的R¹是Cl和R²或R³是OCH₂C₆H₅的化合物来制备。

5 本发明还涉及式I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的制备方法,在所述式I化合物中,R¹是F,和R²和R³相同或不同,代表H、C₁₋₄烷基、苄基、CF₃、OCH₂C₆H₅、Cl或F,但条件是:基团R²或R³中至少一个是H,和R⁴代表CH₃或者未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基基团;所述制备方法的特征在于:使R¹为OH的式I化合物与三氟化二甲氨基硫(dimethylaminosulphur trifluoride)反应。该反应最好在有机溶剂例如二氯甲烷、1,1,2-三氯乙烷和/或甲苯中在-50 - +30 °C之间的温度进行(Org. Reac. 35, 513 (1988))。

15 式中R¹是F、R²和R³相同或不同并代表H、C₁₋₄烷基、苄基、CF₃、OCH₂C₆H₅、Cl或F(但条件是:基团R²或R³中至少一个是H)和R⁴代表H的式I化合物可通过使R¹代表OH和R⁴代表三烷基甲硅烷基的式I化合物与三氟化二甲铵硫(dimethylammonium sulphur trifluoride)反应,随后用无机酸水溶液将甲硅烷基醚裂解来获得。二甲基叔丁基甲硅烷基基团是优选的三烷基甲硅烷基基团。

20 获得R¹代表OH或H、R⁴代表H和基团R²和R³均不代表Cl、F或CH₃的式I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物的另一个可能的方法包括用氢化二异丁基铝将6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷化合物选择性醚裂解,这最好在芳烃例如甲苯中在60-130 °C之间的温度进行(Synthesis, 1975, 617)。

25 此外,式中R¹代表OH、H或F、R⁴代表H和R²和R³相同或不同并代表H、C₁₋₄烷基、苄基、CF₃、F、Cl、OH或O-C₁₋₄烷基的式I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物还可以由相应的6-二甲氨基甲基-1-(3-苄氧基苯基)环己烷化合物出发通过还原脱苄基反应来获得。脱苄基反应最好在载体上的铂或钨和氢存在下在溶剂例如

乙酸和/或 C₁-C₄ 烷醇中在 1-100 巴之间的压力和 20-100 °C 之间的温度下进行。

5 式中 OR⁴ 代表磷酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、羧酸酯、芳氧基和杂芳氧基基团的式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物可以通过使相应的以碱金属盐形式存在的 6-二甲氨基甲基-1-(3-羟基苯基) 环己烷化合物与氯磷酸二烷基酯的碱金属盐、氯甲酸烷基酯、芳基异氰酸酯或杂芳基异氰酸酯、羧酸酰氯或者芳基卤或杂芳基卤反应来获得。该反应通常在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙醚和/或四氢呋喃中在 -15 - +110 °C 之间的温度进行(Drug of the Future 16, 443 (1991); J. Med. Chem. 30, 2008 (1989)和 32, 2503 (1989); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetrahedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968))。与芳基卤或杂芳基卤的反应在铜粉和/或卤化铜(I)作催化剂存在下进行。

15 式中 OR⁴ 是 α-氨基酸基团的式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物可以通过使相应的 6-二甲氨基甲基-1-(3-羟基苯基) 环己烷化合物与相应的 2-叔丁氧基羰基氨基羧酸在溶剂例如二氯甲烷中反应来获得, 该反应使用三乙胺和偶联试剂例如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基(pyrrolidino)鎧。

20 按照本发明的化合物可按本领域公知的方法用例如下列生理上可相容的酸转化成它们的盐: 氢氯酸, 氢溴酸, 硫酸, 甲磺酸, 甲酸, 乙酸, 草酸, 琥珀酸, 酒石酸, 扁桃酸, 富马酸, 乳酸, 柠檬酸, 谷氨酸和/或天冬氨酸。成盐反应最好在溶剂例如乙醚、乙酸烷基酯、丙酮和/或 2-丁酮中进行。三甲基氯硅烷在水存在下在上述的一种溶剂中也适宜于盐酸盐的制备。

25 按照本发明的化合物具有显著的镇痛作用, 并且无毒害。因此, 它们适宜作为药用活性成分。因此, 本发明还涉及式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物作为活性成分在药物、特别是止痛药中的用途。

除至少一种 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物外，按照本发明的药物还含有载体、填充剂、溶剂、稀释剂、着色剂和/或粘合剂。助剂及其用量的选择取决于该药物的使用途径：口服，静脉内给药，腹膜内给药，真皮内给药，肌内给药，鼻内给药或局部给药例如用于皮肤、粘膜和眼部感染。片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、颗粒剂、滴剂、汁液和糖浆剂形式的制剂适宜于口服使用。溶液剂、悬浮剂、可即时使用的可重组干制剂和喷雾剂适宜于胃肠外使用。按照本发明的化合物作为以溶解形式或膏药形式的沉积物，可选地加有促进皮肤渗透的药剂，是适宜于经皮使用形式的实例。按照本发明的化合物可以缓释的方式由可口服或经皮使用的制剂中释出。

给病人使用的活性成分的量取决于病人的体重、给药形式、适应征和疾病的严重程度。通常每公斤体重使用 10-500 mg 的至少一种式 I 6-二甲氨基甲基-1-苯基环己烷化合物。

15 实施例

除另作说明外，使用沸点范围为 50-70 °C 的石油醚。

使用 E. Merck, Darmstadt 提供的硅胶 60 (0.040-0.063 mm) 作柱层析用固定相。

20 薄层层析用 E. Merck, Darmstadt 提供的现成的硅胶 60 F254 HPTLC 板来进行。

外消旋物的分离在 Chiracel OD 柱上进行。

所有层析用流动相的混合物比率均为体积/体积。

RT 表示室温； m.p. 表示熔点。

25 实施例 1

(-)-(1S,2S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-氟环己基)苯酚盐酸盐 (-1)

第一步：

(-)-(1S,2S)-1-(3-苯甲酰氧基苯基)-2-二甲氨基甲基环己醇盐酸盐 (-2)

用碳酸氢钠水溶液/二氯甲烷从(-)-(1S,2S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基环己基)苯酚盐酸盐中释出碱，并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。
5 将 135 g (545 mmol)碱溶于 675 ml 干燥的二甲基甲酰胺中，并分几次与 29.1 g 50%氯化钠混合。加入 69 ml (594 mmol)苯甲酰氯后，将混合物于 70 °C 加热 3 小时。然后将反应混合物冷却至室温，并倒入冰水中。用乙酸乙酯萃取 3 次，每次 150 ml。将有机相用硫酸镁干燥后，蒸除溶剂。将残余物(204 g)溶于 1000 ml 2-丁酮中，并与 76 ml (600 mmol)
10 三甲基氯硅烷和 10.9 ml 水混合。在室温结晶析出 190 g 熔点为 207-210 °C 的盐酸盐(-2) (收率 93%)。
 $[\alpha]_D^{RT} = -27.0^\circ (c=1.02; \text{甲醇})$

第二步:

15 (-)-(1S,2S)-[2-(3-苯甲酰氧基苯基)-2-氟环己基甲基]二甲胺 (-3)

将溶于 1500 ml 干燥的二氯甲烷中的 147.7 g (435 mmol) (-2) 于-40 °C 滴加至 80.6 g (500 mmol)三氟化二乙氨基硫(diethylamino-sulphur trifluoride)在 450 ml 干燥的二氯甲烷中的溶液中。加毕后，将
20 混合物于该温度搅拌 120 分钟，随后加热至室温。于室温再搅拌 1 小时后，将混合物冷却至 0-5 °C，并用 500 ml 水水解。将水相用 200 ml 二氯甲烷萃取两次。将有机相干燥后，蒸除溶剂。将得到的粗混合物 (185 g)分成 4 份。将每一份加至装有硅胶的 8 × 50 cm 的柱子中，并用 1:1 乙酸乙酯/甲醇洗脱。总共得到 103 g (收率 69%)碱 (-3)，为淡
25 黄色粘稠的油状物。

第三步:

(-)-(1S,2S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-氟环己基)苯酚盐酸盐 (-1)

将 7.75 g (22.7 mmol) 的 (-3) 溶于 40 ml 干燥的甲醇中，并加至带有 2.0 g 钯/活性炭(10% Pd) 的氢化设备中。于室温搅拌 35 分钟后消耗 430 ml 氢。滤除催化剂，蒸除甲醇，得到 6.3 g 碱，将此碱用三甲基氯硅烷/水在 2-丁酮/丙酮(1/1) 中处理，得到 4.9 g (收率 75%) 盐酸盐 (-1)。
5 m.p.: 188-190 °C

$[\alpha]_D^{RT} = -29.6^\circ (c=1.02; \text{甲醇})$

实施例 2

(+)-(1R,2R)-3-(2-二甲氨基甲基-1-氟环己基)苯酚盐酸盐 (+1)

10

在实施例 1 所给的条件下，由 (+)-(1R,2R)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基环己基)苯酚盐酸盐获得对映体 (+1)，收率 48 %。

m.p.: 188-190 °C

$[\alpha]_D^{RT} = +28.3^\circ (c=1.00; \text{甲醇})$

15

实施例 3

(+)-(1R,2R)-[2-氯-2-(3-甲氧基苯基)环己基甲基]二甲胺盐酸盐 (+4)

将 10 g (33.4 mmol) (+)-(1R,2R)-2-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐在室温与 10 ml 亚硫酸氯混合。随后向反应混合物中通 2 小时氮气以除去过量的亚硫酸氯。再加入 10 ml 亚硫酸氯后，将反应混合物静置 12 小时，然后用氮气流再一次去除过量的亚硫酸氯，通氮气 2.5 小时。干燥后，将残余物溶于 50 ml 冰冷的 2-丁酮中，并在搅拌下与 50 ml 异丙醚混合，于是该盐酸盐结晶析出。为使结晶完全，将该悬浮液在冰浴冷却下再搅拌 2 小时。得到 5.9 g (收率 55 %) 的 (+4)。
20
25

m.p.: 120-121 °C (分解)

$[\alpha]_D^{RT} = +4.7^\circ (c=0.91; \text{甲醇})$

实施例 4

(-)-(1S,2S)-[2-氯-2-(3-甲氧基苯基)环己基甲基]二甲胺盐酸盐 (-4)

在实施例 3 所给的条件下, 由(-)-(1S,2S)-2-二甲氨基甲基-1-(3-
5 甲氧基苯基)环己醇盐酸盐获得对映体(-4), 收率 55 %。

m.p.:120-122 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -5.2^{\circ} (c=0.93; \text{甲醇})$

实施例 5

(+)-(1R,2R)-3-(1-氯-2-二甲氨基甲基环己基)苯酚盐酸盐 (+5)

10

将 3.6 g (12.6 mmol) (+)-(1S,2S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基环己
基)苯酚盐酸盐在室温与 3 ml 亚硫酸氯混合。然后将混合物于室温搅
拌 1 小时。随后向反应混合物中通 2 小时氮气, 以除去过量的亚硫酸
氯。再加入 4 ml 亚硫酸氯后, 将反应混合物于室温搅拌 2 小时, 然后
15 用氮气流去除过量的亚硫酸氯, 通氮气 2 小时。将残余物溶于 70 ml 2-
丁酮中, 并在搅拌下与 50 ml 异丙醚混合, 将结晶析出的盐酸盐用 25
ml 2-丁酮洗涤 3 次。干燥后, 得到 1.8 g (收率 46 %) 的 (+5)。

m.p.:145-146 °C(分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +5.2^{\circ} (c=0.93; \text{甲醇})$

20

实施例 6

(-)-(1S,2S)-3-(1-氯-2-二甲氨基甲基环己基)苯酚盐酸盐 (-5)

在实施例 5 所给的条件下, 由(-)-(1S,2S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-
羟基环己基)苯酚盐酸盐获得对映体(-5), 收率 48 %。

25

m.p.:146-147 °C(分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -7.8^{\circ} (c=1.01; \text{甲醇})$

实施例 7

(+)-(1S,2R)-[2-(3-甲氧基苯基)环己基甲基]二甲胺盐酸盐 (+6)

5 将 46 g 干燥的氯化锌溶于 580 ml 干燥的乙醚中，随后将其滴加至 31 g 硼氢化钠的乙醚(1800 ml)浆状液中。搅拌 12 小时后，由所得到的硼氢化锌/氯化钠悬浮液中捞出 500 ml，并滴加至在 200 ml 干燥的乙醚中的 10.2 g (32 mmol) (+4) 中。将反应混合物于室温搅拌 48 小时，然后在冰浴冷却下滴加至 40 ml 饱和氯化铵溶液中。相分离后，将乙醚相用饱和的食盐溶液洗涤两次，用硫酸钠干燥后，真空蒸除溶
10 剂，得到 9.6 g 胺-甲硼烷配合物。将其溶于 100 ml 干燥的甲醇中以分离游离碱。加入 7.5 g 三苯膦后，将混合物加热回流 18 小时。蒸出溶剂后，将残余物与 100 ml 5 % 盐酸混合，然后将盐酸相用 50 ml 乙醚洗涤两次。随后在用冰浴冷却的条件下用浓氢氧化钠溶液使该盐酸相成为碱性，并用 50 ml 二氯甲烷振摇两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥后，真空蒸除溶剂，并将留下的残余物(7.8 g)溶于 2-丁酮中。
15 加入三甲基氯硅烷/水后，6.9 g (收率 76 %) 盐酸盐(+6) 结晶析出。
m.p.: 203-204 °C (分解)

$[\alpha]_D^{RT} = +68.0^\circ (c=1.00; \text{甲醇})$

20

实施例 8

(-)-(1R,2S)-[2-(3-甲氧基苯基)环己基甲基]二甲胺盐酸盐 (-6)

在实施例 7 所给的条件下，由 10.2 g (32 mmol) (-4) 获得对映体 (-6)，收率 75 %。

25

m.p.: 201-203 °C (分解)

$[\alpha]_D^{RT} = -67.1^\circ (c=1.0; \text{甲醇})$

实施例 9

(+)-(1S,2R)-3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酚盐酸盐 (+7)

将 4.3 g (15 mmol) 得自实施例 7 的(+6)与 100 ml 浓盐酸混合。然后将混合物加热回流 2 小时。冷却至室温后，将反应混合物在水泵的真
5 真空度下浓缩。将残余物用浓碳酸氢钠水溶液处理直至获得碱性反应混合物。用二氯甲烷萃取两次，每次 50 ml，将合并的有机相用硫酸钠干燥。然后真空蒸除二氯甲烷，并将残余物(4 g)溶于 2-丁酮中。加入三甲基氯硅烷/水后，结晶析出 3.96 g (收率 98%)盐酸盐(+7)。

m.p.:177-178 °C(分解)

10 $[\alpha]_D^{RT} = +67.5^\circ (c=1.0; \text{水})$

实施例 10

(-)-(1R,2S)-3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酚盐酸盐 (-7)

15 在实施例 9 所给的条件下，由按照实施例 8 制得的(-6)获得对映体(-7)，收率 95 %。

m.p.:174-176 °C(分解)

$[\alpha]_D^{RT} = -66.1^\circ (c=0.96; \text{甲醇})$

20

实施例 11

(-)-(1R,2S)-2,2-二甲基丙酸 3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯盐酸盐 (-8)

25 用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱，并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 1.7 g (7.3 mmol) 碱溶于 10 ml 干燥的二甲基甲酰胺中，并滴加至 400 mg 氢化钠(50%) 在 5 ml 干燥的二甲基甲酰胺中的悬浮液中。然后将混合物于 50 °C 再搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至室温后，滴加 1.03 ml (8.4 mmol)2,2-

二甲基丙酰氯，并将反应混合物于室温再搅拌 2 小时，然后倒入冰/水中。将水相用 50 ml 乙醚萃取 3 次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，得到 2.3 g 粗混合物。将其加至 4 × 30 cm 的硅胶柱中，用 7/1 异丙醚/甲醇洗脱，得到 1.75 g 碱。由该碱，在 2-丁酮/异丙醚
5 中用三甲基氯硅烷/水，得到 1.75 g(收率 70%)熔点为 218-219 °C 的盐酸盐 (-8)。

$[\alpha]_D^{RT} = -3.7^\circ (c=1.07; \text{甲醇})$

实施例 12

10 (-)-(1R,2S)-{2-[3-(对异丙基苯基氨基甲酰基)氧基苯基]环己基甲基}二甲胺盐酸盐 (-9)

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱，并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 2.1 g (9.0 mmol)碱溶于 20 ml 干燥的甲苯中，并与 1.62 g (10 mmol)4-异丙基苯基异氰
15 酸酯混合。于室温搅拌 20 小时后，蒸除甲苯。将残余物(2.5 g)加至 5.5 × 15 cm 的硅胶柱中，用 1/1 甲醇/乙酸乙酯洗脱，得到 1.94 g 碱。由该碱，在乙酸正丙酯中用三甲基氯硅烷/水，得到 1.8 g(收率 46%)盐酸盐 (-9)。

20 m.p.:156 °C

$[\alpha]_D^{RT} = -16.3^\circ (c=1.09; \text{甲醇})$

实施例 13

25 (-)-(1R,2S)-2-乙酰氧基苯甲酸 3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯盐酸盐 (-10)

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱，并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 0.7 g (3.0 mmol)

碱溶于 7 ml 干燥的二氯甲烷中，并将其于室温与溶解在 3 ml 干燥的二氯甲烷中的 0.6 g (3.24 mmol) 2-乙酰基苯甲酰氯混合。于室温搅拌 20 小时后，将反应混合物与 20 ml 碳酸氢钠溶液混合，并将水相用 10 ml 二氯甲烷萃取 2 次。将有机相合并，并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，
5 得到 1.1 g 粗混合物。将其加至 3 × 8 cm 的硅胶柱中，用乙醚洗脱，得到 0.77 g 碱。由该碱，在乙醚中用三甲基氯硅烷/水，得到 0.77 g (收率 54%) 盐酸盐 (-10)。

m.p.: 171-174 °C

$[\alpha]_D^{RT} = -27.6^\circ (c=1.15; \text{甲醇})$

10

实施例 14

(-)-(1R,2S)-碳酸 [3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯]酯-异丁酯盐酸盐 (-11)

15 用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱，并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 2.34 g (10 mmol) 碱溶于 11 ml 干燥的二甲基甲酰胺中，并滴加至 0.54 g 氢化钠(50%) 在 5 ml 干燥的二甲基甲酰胺中的悬浮液中。然后将混合物于室温搅拌 30 分钟。随后滴加 1.44 ml (11 mmol) 氯甲酸异丁酯，并将反应混合物
20 于室温再搅拌 2 小时，然后与 40 ml 水混合。将水相用 50 ml 乙醚萃取 3 次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，得到 3.8 g 粗混合物。将其加至 3 × 15 cm 的硅胶柱中，用乙醚洗脱，得到 2.17 g 碱。由该碱，得到 1.5 g (收率 41%) 盐酸盐 (-11)，为无色糖浆状物。

$[\alpha]_D^{RT} = -33.7^\circ (c=1.16; \text{甲醇})$

25

实施例 15

(-)-(1R,2S)-4-吗啉-4-基甲基苯甲酸 3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯二盐酸盐 (-12)

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱, 将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 1.9 g (8.1 mmol) 碱溶于 20 ml 干燥的二氯甲烷中, 并于室温与 2.2 g (9.2 mmol) 4-吗啉-4-基甲基苯甲酰氯盐酸盐(按照 US 4623486 制得)混合。于室温搅拌 20 小时后, 将反应混合物与 50 ml 碳酸氢钠溶液混合, 并将水相用 10 ml 二氯甲烷萃取 3 次。将有机相合并, 并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后, 得到 2.9 g 粗混合物。将其加至 4 × 20 cm 的硅胶柱中, 用 2/1 异丙醚/甲醇洗脱, 得到 0.77 g 碱。由该碱, 在乙醚中用三甲基氯硅烷/水, 得到 0.41 g(收率 10%)二盐酸盐 (-12)。

10 m.p.:234-236 °C

$[\alpha]_D^{RT} = -26.8^\circ (c=1.00; \text{甲醇})$

实施例 16

15 (+)-(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酸 (1R,2S)-3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯二盐酸盐 (+13)

第一步:

(-)-(2S,3S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-甲基戊酸 (1R,2S)-3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯 (-14)

20

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱, 并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 2.1 g (9.8 mmol) 碱溶于 140 ml 干燥的二氯甲烷中, 并于室温依次与 2.19 g (9.5 mmol) (-)-(2S,3S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-甲基戊酸一水合物、 2.63 ml (19 mmol)三乙胺和 4.94 g (9.5 mmol)六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基磷混合。于室温搅拌 2 小时后, 蒸除溶剂, 并将残余物(10.1 g)加至 7 × 40 cm 的硅胶柱中, 用 1/1 乙酸乙酯/甲醇洗脱, 得到 2.66 g 碱(-14)。

25

第二步:

(+)-(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酸 (1R,2S)-3-(2-二甲氨基甲基环己基)苯酯盐酸盐 (+13)

5 将 2.66 g (5.7 mmol) (-14) 溶于 60 ml 干燥的二氯甲烷中, 并与 0.23 ml 水 (13 mmol) 和 2.52 ml (19.5 mmol) 三甲基氯硅烷混合。然后将混合物于室温搅拌 20 小时。加入 100 ml 乙醚后, 结晶析出 2.1 g (收率 56%) 盐酸盐 (+13)。

m.p.: 154 °C (分解)

10 $[\alpha]_D^{RT} = +16.6^\circ (c=1.05; \text{甲醇})$

实施例 17

(-)-(1R,2S)-二甲基-{2-[3-(6-甲基吡啶-2-基氧基)苯基]环己基甲基}胺二盐酸盐 (-15)

15

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从按照实施例 10 制得的对映体(-7)中释出碱, 并将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 2.1 g (9.0 mmol) 碱溶于 10 ml 干燥的二甲基甲酰胺中, 并滴加至 475 mg 氢化钠 (50%) 在 5 ml 干燥的二甲基甲酰胺中的悬浮液中。然后将混合物于 60 °C 搅拌 10 分钟。在此温度滴加 1.5 ml (13.7 mmol) 2-氯-6-甲基吡啶。加入 20 30 mg 铜粉和 30 mg 氯化铜(I)后, 将反应混合物于 140 °C 搅拌 7 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物与 50 ml 水混合, 并将水相用 50 ml 乙醚萃取 3 次。将有机相合并, 依次用 10 ml 氢氧化钠溶液和 10 ml 水洗涤, 并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后, 得到 3.2 g 粗混合物。将其加 25 至 5 × 20 cm 的硅胶柱中, 用 99.5/0.5 乙醚/浓氨水洗脱, 得到 1.0 g 碱。由该碱, 在 2-丁酮/乙酸乙酯中用三甲基氯硅烷/水, 得到 1.89 g (收率 53%) 二盐酸盐 (-15)。

m.p.: 60 °C (熔结)

$[\alpha]_D^{RT} = -44.6^\circ (c=1.0; \text{ 甲醇})$

实施例 18

(1RS,3SR,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二
5 醇盐酸盐(16)

和

(1RS,3RS,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二
醇盐酸盐(17)

10 第一步:

9-二甲氨基甲基-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-8-酮盐酸盐 (18)

15 将 125 g (630 mmol) 3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-8-酮
(通过将环己烷-1,3-二酮与 2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇一起在甲苯溶剂中
用对甲苯磺酸作催化剂共沸酰化制得)和 59 g (630 mmol)氯化亚甲基
二甲胺于室温在 400 ml 干燥的乙腈中搅拌。加入 1 ml 乙酰氯后,
将混合物于室温再搅拌 3 小时, 于是得到澄清无色的溶液。然后将 800
ml 干燥的乙醚滴加至反应混合物中, 结果盐酸盐结晶析出, 得到 158 g
(收率 98 %)(18)。

20

第二步:

(8RS,9RS)-9-二甲氨基甲基-8-(3-甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1,5-二氧杂
螺[5,5]十一烷-8-醇 (19)

25

将溶解在 100 ml 干燥的四氢呋喃中的 20 ml (158 mmol) 1-溴-3-
甲氧基苯滴加至在 10 ml 干燥的四氢呋喃中的 3.88 g (160 mmol)镁屑
中使反应混合物温和地沸腾。加完 1-溴-3-甲氧基苯后, 将混合物加热
回流 1 小时, 然后冷却至 5-10 °C。用二氯甲烷/氢氧化钠溶液从得自

5 第一步的盐酸盐 (18)中释出碱, 将该溶液干燥后, 蒸除二氯甲烷。将所得到的 32.7 g (150 mmol)碱溶于 50 ml 干燥的四氢呋喃中, 并加至格氏溶液中。将反应混合物静置过夜, 然后再次冷却至 5-10 °C。通过加入 140 ml 20%氯化铵溶液将格氏溶液分解。将反应混合物用 200 ml 1/1 乙醚/四氢呋喃稀释, 分出有机相, 并用 100 ml 乙醚萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后, 将残余物(43.6 g)加至 8 × 50 cm 的硅胶柱中, 并用 1/1 乙酸乙酯/甲醇洗脱。将得到的碱再加至 5 × 13 cm 硅胶柱中, 并用 1/1 异丙醚/甲醇洗脱, 得到 22.1 g (收率 42 %)碱, 为淡黄色粘稠的油状物。

10

第三步:

(3RS,4RS)-4-二甲氨基甲基 -3-羟基-3-(3-甲氧基苯基)环己酮 (20)

15 将 61.8 g (176 mmol)得自第二步的碱 (19)溶解在 800 ml 四氢呋喃中并冷却至 0-5 °C。在此温度用 30 分钟时间加入 800 ml 盐酸水溶液(浓盐酸/水 = 1/5)。将混合物于室温再搅拌 1 小时, 然后冷却至 0-5 °C。在此温度加入 200 ml 浓氢氧化钠溶液。然后将反应混合物用 250 ml 乙醚萃取 3 次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后, 将残余物(55 g)加至 8 × 50 cm 的硅胶柱中, 并依次用 7/1 异丙醚/甲醇和 4/1 20 乙酸乙酯/甲醇洗脱。将得到的碱(24.7 g)溶于 1000 ml 2-丁酮中并与三甲基氯硅烷/水混合, 16.5 g (收率 24 %)盐酸盐(20)结晶析出, 熔点为 161-163 °C。

第四步:

25 (1RS,3SR,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二醇盐
酸盐(16)

和

(1RS,3RS,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二醇盐

酸盐(17)

用二氯甲烷/氢氧化钠溶液从得自第三步的盐酸盐 (20)中释出碱, 将该溶液干燥后, 蒸除二氯甲烷。将所得到的 27 g (97 mmol)碱溶于 300 ml 异丙醇中, 并于室温将其分几次与 1.8 g (47.5 mmol)硼氢化钠混合。将混合物于室温搅拌 1 小时, 然后将其冷却至 0-5 °C。在此温度加入 68 ml 稀盐酸(浓盐酸/水 = 1/3)。加完后立即将反应混合物用浓氢氧化钠溶液碱化。蒸除溶剂后, 将残余物(40 g)溶于 200 ml 水中, 并用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 并蒸除溶剂。将残余物(29.6 g)加至 7 × 45 cm 的硅胶柱中, 并依次用甲醇和 99.5/0.5 甲醇/浓氨水溶液洗脱。用此方法可获得 11.3 g 化合物(16)的碱和 13.5 g 化合物(17)的碱, 将所得到的碱溶于 2-丁酮中并与三甲基氯硅烷/水混合, 于是, 盐酸盐结晶析出。

(16): 产量: 9.9 g (收率 32 %)

15 m.p.: 263-264 °C

(17): 产量: 13.7 g (收率 45 %)

m.p.: 197-198 °C

实施例 19

20 (17)的对映体:

(+)-(1R,3R,6R)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二醇
盐酸盐(+17)

和

25 (-)-(1S,3S,6S)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,3-二醇
盐酸盐(-17)

用二氯甲烷/氢氧化钠溶液从(17)中释出碱, 将该溶液干燥后, 真空蒸除二氯甲烷。然后将该外消旋物在手性 HPLC 柱中分离。由通过

在 2-丁酮中与三甲基氯硅烷/水反应所获得的对映体制得盐酸盐, 熔点为 232-233 °C。

(+17): 收率: 42 %

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +14.0^{\circ} (c=1.12; \text{甲醇})$$

5 (-17): 收率: 44 %

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -13.5^{\circ} (c=0.99; \text{甲醇})$$

实施例 20

10 (1RS,3RS,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-羟基苯基)环己烷-1,3-二醇盐酸盐(21)

用二氯甲烷/氢氧化钠溶液从按照实施例 18 制得的化合物 (17) 中释出碱, 将该溶液干燥后, 蒸除二氯甲烷。将 8.06 g (28.8 mmol) 碱溶于 70 ml 干燥的甲苯中, 并将其缓慢地滴加至 120 ml (144 mmol) 1.2 M 15 氢化二异丁基铝的甲苯溶液中。加毕后, 将混合物加热回流 8 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用 50 ml 甲苯稀释。在冰浴冷却下依次滴加 13 ml 乙醇和 13 ml 水。在冰浴冷却下搅拌 1 小时后, 从反应混合物中滤除铝盐, 并将残余物用乙酸乙酯洗涤 3 次, 每次 50 ml。然后将合并的有机相干燥, 并蒸除溶剂。用盐酸水溶液在丙酮中处理, 20 得到 7.3 g(收率 84 %)碱, 熔点为 226-228 °C。

实施例 21

(21)的对映体:

25 (+)-(1R,3R,6R)-6-二甲氨基甲基-1-(3-羟基苯基)环己烷-1,3-二醇盐酸盐(+21)

和

(-)-(1S,3S,6S)-6-二甲氨基甲基-1-(3-羟基苯基)环己烷-1,3-二醇盐酸盐(-21)

用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液从(21)中释出碱，将该溶液干燥后，真空蒸除二氯甲烷。然后将该外消旋物在手性 HPLC 柱中分离。由在丙酮中用盐酸水溶液处理所获得的对映体制得盐酸盐，熔点为 217-219 °C。

5 (+21): 收率: 40 %
[α]_D^{RT} = +11.3° (c=1.04; 甲醇)

(-21): 收率: 40 %
[α]_D^{RT} = 11.1° (c=1.02; 甲醇)

10 实施例 22

(1RS,2RS,5RS)-5-苄氧基-2-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐(22)

15 用二氯甲烷/氢氧化钠溶液从按照实施例 18 制得的盐酸盐(17)中释出碱，将该溶液干燥后蒸除二氯甲烷。将得到的 4.0 g (14.3 mmol) 碱溶于 30 ml 干燥的二甲基甲酰胺中，并滴加至 690 mg 氢化钠(50%) 在 5 ml 干燥的二甲基甲酰胺中的悬浮液中。然后将混合物于室温搅拌 2 小时。加热至 50 °C 后，滴加 1.81 ml (14.3 mmol) 苄基氯，并将反应混合物分别于 65 °C 和室温依次再搅拌 2 小时和 15 小时。然后将反应
20 混合物倒入冰水中。将水相用 50 ml 乙醚萃取 3 次。将有机相合并，并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，得到 4.6 g 粗混合物。将其加至 4 × 30 cm 的硅胶柱中，用 4/1 乙酸乙酯/甲醇洗脱，得到 1.5 g 碱。由该碱，在 2-丁酮/异丙醚中用三甲基氯硅烷/水处理，得到 1.38 g(收率 24%) 盐酸盐 (22)，熔点为 138-139 °C。

25 实施例 23

(1RS,2RS,5SR)-2-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基环己醇盐酸盐(23)

将 95 ml (750 mmol) 1-溴-3-甲氧基苯溶于 425 ml 干燥的四氢呋喃中，并冷却至 -75 °C。加入 469 ml (750 mmol) 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液后，将混合物于 -75 °C 搅拌 1 小时。然后滴加溶解在 120 ml 干燥的四氢呋喃中的 82 g (484 mmol) (2RS,5SR)-二甲氨基甲基-5-甲基环己酮 (由 3-甲基环己酮、二甲胺盐酸盐和多聚甲醛在冰乙酸中制得)。
5 将反应混合物用 2.5 小时加热至室温。

就后处理而言，在冰浴冷却下加入 200 ml 水，使得内温不超过 15 °C。相分离后，将水相用 50 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸出溶剂后，将残余物(148.3 g)溶于 700 ml 丙酮中，
10 并与三甲基氯硅烷/水混合，在 4-5 °C 析出 67 g (收率 48%) 盐酸盐(23) 结晶，熔点为 173-175 °C。

实施例 24

(23)的对映体:

15 (+)-(1R,2R,5S)-2-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基环己醇
盐酸盐(+23)

和

(-)-(1S,2S,5R)-2-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基环己醇
盐酸盐(-23)

20 在实施例 19 所给的条件制得对映体(+23)和(-23)。

(+23): 收率: 43 %

m.p.: 151-152 °C

$[\alpha]_D^{RT} = +36.4^\circ$ (c=1.01; 甲醇)

(-23): 收率: 44 %

25 m.p.: 151-153 °C

$[\alpha]_D^{RT} = -37.7^\circ$ (c=1.01; 甲醇)

实施例 25

(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-5-甲基环己基)苯酚盐酸
盐(+24)

5 在实施例 20 所给的条件 下，由按照实施例 24 制得的甲氧基化合
物(+23)制得对映体 (+24)。

收率: 87 %

m.p.: 221-223 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +31.0^{\circ}$ (c=1.09; 甲醇)

10

实施例 26

(-)-(1S,2S,5R)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-5-甲基环己基)苯酚盐酸
盐(-24)

15 在实施例 20 所给的条件 下，由按照实施例 24 制得的甲氧基化合
物(-23)制得对映体 (-24)。

收率 : 87 %

m.p.: 220-222 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +30.1^{\circ}$ (c=1.00; 甲醇)

实施例 27

20 (1RS,2RS,5SR)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-5-三氟甲基环己基)苯
酚盐酸盐(-25)

第一步:

(1RS,2RS,5SR)-1-(3-苄氧基苯基)-2-二甲氨基甲基-5-三氟甲基环己醇
(26)

25

将溶解在 200 ml 干燥的四氢呋喃中的 43.9 mg (167 mmol)3-苄氧
基-1-溴苯滴加至在 40 ml 干燥的四氢呋喃中的 4.06 g (167 mmol)镁屑
中使反应混合物温和地沸腾。加完 3-苄氧基-1-溴苯后，将混合物加热

回流 1 小时，然后冷却至 5-10 °C。在此温度下加入溶解在 80 ml 干燥的四氢呋喃中的 30.8 g (139 mmol) (2RS,5SR)-2-二甲氨基甲基-5-三氟甲基环己酮（由 3-三氟甲基环己酮和氯化亚甲基二甲基铵在乙腈中制得）。将反应混合物静置过夜，然后再次冷却至 5-10 °C。通过加入 150 ml 20%氯化铵溶液将格氏溶液分解。将反应混合物用 200 ml 乙醚稀
5 ml 释，分出有机相，并将水相用 100 ml 乙醚萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，将残余物(60.6 g)加至 8 × 50 cm 的硅胶柱中，并用乙酸乙酯/甲醇洗脱，得到 27.8 g (收率 50 %)碱 (26)。

第二步:

10 (1RS,2RS,5SR)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-5-三氟甲基环己基)苯酚盐酸盐(25)

在实施例 1(第三步)所给的条件由第一步制得的(26)获得(25)，熔点为 228-230 °C，收率 64 %。

15

实施例 28

(1RS,2RS,5RS)-3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-5-三氟甲基环己基)苯酚盐酸盐(27)

20

在实施例 27 所给的条件，由(2RS,5RS)-2-二甲氨基甲基-5-三氟甲基环己酮（由 3-三氟甲基环己酮和氯化亚甲基二甲基铵在乙腈中制得）制得化合物(25)的 5-差向异构体(27)，熔点为 221-223 °C，收率 27 %。

25

实施例 29

(1RS,2RS,5SR)-3-(2-二甲氨基甲基-1-氟-5-三氟甲基环己基)苯酚盐酸盐(28)

在实施例 1 第二步和第三步所给的条件 下,由按照实施例 27(第一步)所获得的碱(26)制得盐酸盐(28), 熔点为 204-205 °C, 收率 24 %。

实施例 30

5 (1RS,2RS,5RS)-3-(2-二甲氨基甲基-1-氟-5-三氟甲基环己基)苯酚
盐酸盐(29)

在实施例 29 所给的条件 下,由按照实施例 27(第一步)获得的碱
(1RS,2RS,5RS)-1-(3-苄氧基苯基)-2-二甲氨基甲基-5-三氟甲基环己醇
10 制得盐酸盐(29), 熔点为 204 °C, 收率 22 %。

药理学研究

采用照尾试验用小鼠进行镇痛试验

15 按照本发明的化合物的镇痛效应采用 D Amour 和 Smith 的方法(J. Pharm.. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941))用小鼠以热辐射(照尾(tail flick))试验来研究。为此,使用体重在 20-24 g 的 NMRI 小鼠。将动物置于特定的试验箱中,并将动物的尾基部暴露在发自一盏电灯(Rhema Analgesimeter 3010 型)的聚焦热辐射下。调节灯光强度,使得由开灯
20 直至尾巴突然抽离开的时间(疼痛的潜伏期)对于未处理的动物是 3-5 秒钟。在给按照本发明的化合物之前,在 5 分钟之内对动物进行两次预试验,并计算这些测定结果的平均值作为预试验平均值。在静脉给药后 20、40 和 60 分钟进行疼痛测定。当疼痛的潜伏期增加时,将暴露的最长时间限制在 12 秒,并将潜伏期的增加达到大于预试验平均值的
25 的 150 % 评定为具有镇痛作用。为测定剂量依赖性,将按照本发明的各化合物按对数增加 3-5 倍的剂量来使用,每次包括阈剂量和最大有效剂量。用 Litchfield 和 Wilcoxon 的方法(J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949))由止痛的动物数测定 ED₅₀ 值。在静脉给与所述物质后 20

分钟以最大有效值计算 ED_{50} 。

所使用的所有按照本发明的化合物均显示出显著的镇痛作用。结果见下表。

表：采用照尾试验对小鼠进行的镇痛试验

实施例	本发明化合物	ED_{50} (mg/kg 静脉注射)
1	(-1)	2.28
2	(+1)	0.64
5	(+5)	2.78
7	(+6)	10.70
9	(+7)	1.13
10	(-7)	5.90
11	(-8)	4.61
13	(-10)	8.71
14	(-11)	5.01
18	(17)	5.54
19	(+17)	3.93
21	(+21)	7.34
反胺苯环醇	-	13.60