

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98115484**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2903

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/335

A 61 K 31/435

A 61 K 31/535

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle,
CH;

(72) Původce:

Alanine Alexander, Riedisheim, FR;
Büttelmann Bernd, Schopfheim, DE;
Heitz Neidhart Marie-Paule, Hagenthal le Bas,
FR;
Pinard Emmanuel, Linsdorf, FR;
Wyler René, Zürich, CH;

(74) Zástupce:

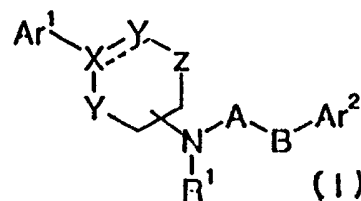
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití arylycyklohexylaminových derivátů
proti poruchám CNS**

(57) Anotace:

Použití sloučenin obecného vzorce I, kde Ar¹ je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný hydroxy, nižším alkoxy, nitro, amino nebo methansulfonamidem, Ar² je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo halogenem, X je C, CH, C(OH) nebo N, Y je -CH₂-, CH nebo O, Z je -CH₂-, -CH(CH₃)- nebo -X(CH₃)₂-, R¹ je vodík, nižší alkyl nebo acetyl, A je C(=O) nebo -(CH₂)_n, přičemž R² je vodík, nižší alkyl nebo hydroxy nižší alkyl, B je -(CH₂)_n-, O, -CH(OH)(CH₂)_n-, -CH(CH₂OH)(CH₂)_n-, -(CH₂)_nCH(OH)- nebo -CH(CH₂OH)-, --- může být vazba a n je 0 až 4 a jejich farmaceuticky akceptovatelných adičních solí s kyselinou pro výrobu léčiv, která představují terapeutické indikace pro specifické blokátory NMDA receptového subtypu.

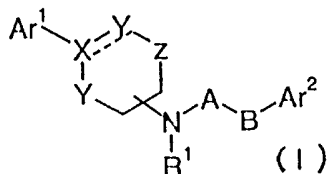


28.09.99

PV 1999-~~1491~~ 2903

Použití arylcyklohexylaminových derivátů proti poruchám CNS

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce



kde

Ar¹

je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný hydroxy, nižším alkoxy, nitro, amino nebo methansulfonamid,

Ar²

je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo halogenem,

X

je C, CH, C(OH) nebo N,

Y

je -CH₂-, CH nebo O,

Z

je -CH₂-, -CH(CH₃)- nebo -C(CH₃)₂-,

R¹

je vodík, nižší alkyl nebo acetyl,

A

je C=O nebo -(CHR²)_n-, přičemž R² je vodík, nižší alkyl nebo hydroxy-nižší alkyl,

B

je -(CH₂)_n-, O, -CH(OH)(CH₂)_n-, -CH(CH₂OH)(CH₂)_n-,
-(CH₂)_nCH(OH)- nebo -CH(CH₂OH)-,

--- může být vazba a

n je 0 až 4

a jejich farmaceuticky akceptovatelných adičních solí s kyselinami.

Většina z popsaných arylových derivátů jsou známé sloučeniny. V EP 503 411 a EP 481 299 jsou popsány N-fenyl-4-amino-piperidiny s antiarytmickými a psychotropními účinky.

V WO 9715549 jsou popsány sloučeniny z uvedeného vzorce I, které mají silný účinek stimulující beta-3-adrenalinové receptory. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení urinárních poruch jako je časté močení a urinární inkontinence, křeč nebo podrážděnost funkce pohybu trávicího ústrojí, obezita a diabetes.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli se vyznačují hodnotnými terapeutickými vlastnostmi. Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny předloženého vynálezu jsou selektivními blokátory NMDA(N-methyl-D-aspartat)-receptorového subtypu, které mají klíčovou funkci při modulaci neuronální aktivity a plasticity, což je činí klíčovými hráči při mediačních procesech podléhajících vývoji CNS stejně jako učení a tvorba paměti.

Za patologických stavů akutních a chronických forem neurodegenerativní hyperaktivace NMDA receptorů je klíčovou událostí pro spuštění neuronální buněčné smrti. NMDA receptory jsou tvořeny členy ze dvou podjednotkových rodin, totiž NR-1 (8 různých spojovacích variant) a NR-2 (A až D) pocházejících z různých genů. Členy z těchto dvou podjednotkových rodin vykazují odlišnou distribuci v různých mozkových oblastech. Heteromerní kombinace NR-1 člen s různými NR-2 podjednotkami vede k NMDA receptorům vykazujícím rozdílné farmaceutické vlastnosti.

Možné terapeutické indikace pro specifické blokátory NMDA receptorového subtypu zahrnují akutní formy neurodegenerace vyvolané například mrtvicí a mozkovým traumatem a chronické formy neurodegenerace jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, ALS (amyotrofická laterální skleróza) a neurodegenerace spojená s bakteriálními nebo virovými infekcemi.

Předmětem tohoto vynálezu jsou použití sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky akceptovatelných adičních solí s kyselinami při léčení nebo profylaxi nemocí vyvolaných hyperaktivací příslušného NMDA receptorového subtypu, léčiva obsa-

hující sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky akceptovatné adiční soli s kyselinami a použití sloučenin vzorce I pro výrobu odpovídajících léčiv.

Předložený vynález zahrnuje racemické směsi a všechny jejich odpovídající enantiomery.

Substituce skupiny $-N(R^1)-A-B-Ar^2$ může být v poloze 2 (v případě když Y je CH_2) 3 nebo 4 ve vztahu k X.

Následující definice obecných výrazů použitých v tomto popisu se používá bez ohledu, zda výrazy, kterých se to týká objevují samotné nebo v kombinaci.

Jak je zde použito, výraz "nižší alkyl" znamená nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl a podobně.

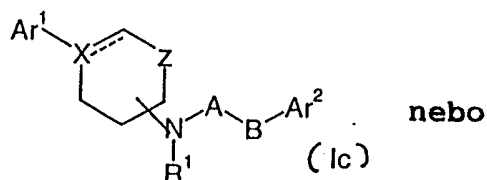
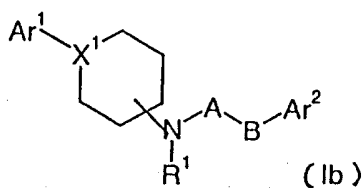
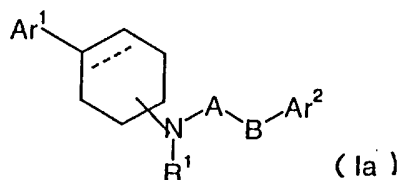
Výraz "halogen" znamená chlor, jod, fluor a brom.

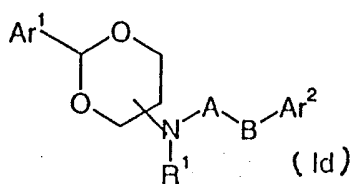
Výraz "nižší alkoxy" znamená skupinu, v níž je alkylový zbytek jak je definován výše.

Výraz "farmaceuticky akceptovatelné adiční soli s kyselinou" zahrnuje soli s anorganickými nebo organickými kyselinami jako jsou chlorovodíková kyselina, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina vinná, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina a podobně.

Výraz "odstupující skupina" má význam běžně používaný a týká se například halogenu, alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy a podobně. Nejvýhodnější odstupující skupina v tomto případě je halogen.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být podrozděleny do následujících podskupin:





kde

Z je $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

Ar^1 , Ar^2 , X, A, B, --- a R^1 mají významy uvedené výše a

X^1 je C(OH) nebo N.

Výhodné sloučeniny vzorce Ia v rozsahu předloženého vynálezu jsou následující:

trans-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol,

trans-4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol,

trans-4-[4-[ethyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol,

trans-4-[4-(4-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol,

trans-4-[4-[3-(4-fluorfenyl)propylamino]cyklohexyl]fenol,

trans-4-(4-[3-(4-fluorfenyl)propyl]methylamino]cyklohexyl)-
fenol,

trans-4-[4-[methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol,

(RS)-4-[trans-4-(1-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-
fenol,

(RS)-4-[trans-4-(2-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-
fenol a

trans-N-(4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenyl)-
methansulfonamid.

Následující příklady jsou výhodnými sloučeninami vzor-
ce Ib:

cis-4-[1-hydroxy-4(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol,
4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]piperidin-1-yl]fenol a
4-[4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol.

Výhodnou sloučeninou vzorce Ic je:

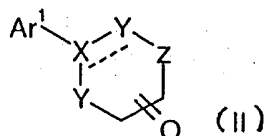
(1RS,3RS,4RS)-4-[3-methyl-4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-
cyklohexyl]fenol.

Dále je výhodnou sloučeninou vzorce Id, kterou je:

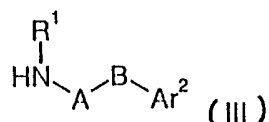
trans-4-[5-(3-fenylpropylamino)-[1,3]-dioxan-2-yl]fenol.

Výše uvedené sloučeniny vzorce I a jejich podskupin
(Ia až Id) mohou být vyrobeny podle známých postupů, například

a) reakcí sloučeniny vzorce II

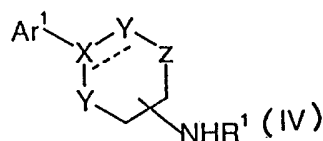


s aminem vzorce III

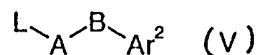


kde Ar¹, Ar², X, Y, Z, A, B a R¹ mají výše uvedené významy,
nebo

b) reakcí sloučeniny vzorce IV

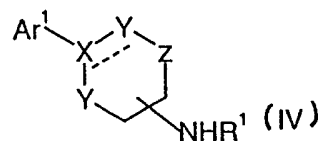


se sloučeninou vzorce V

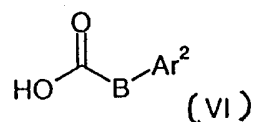


kde L je odstupující skupina a Ar^1 , Ar^2 , X, Y, Z, A, B a R^1 mají výše uvedené významy, nebo

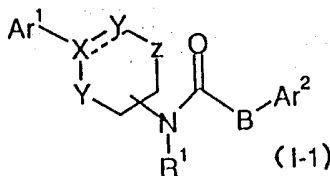
c) reakcí sloučeniny vzorce IV



se sloučeninou vzorce VI

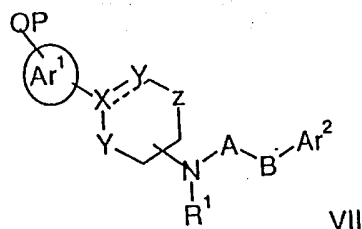


čímž se získá sloučenina vzorce I-1



kde Ar^1 , Ar^2 , X, Y, Z a B mají výše uvedené významy, nebo

d) odštěpením O-chráncí skupiny ze sloučeniny vzorce VII



kde Ar^1 , Ar^2 , X, Y, Z, R^1 , A, B a R^1 mají výše uvedené významy a

P je chránicí skupina a když je třeba, převedením získané sloučeniny vzorce I na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

Dále nitroskupina může být hydrogenována na aminoskupinu, aminoskupina může být alkylována nebo převedena na skupinu NHSO_2CH_3 postupy známými v dosavadním stavu techniky.

Podle reakčního kroku a) se sloučenina vzorce II s aminem vzorce III zahřeje v Dean-Starkově aparatuře ve vhodném rozpouštědle jako je toluen. Vhodný amin je například fenethylamin. Redukce iminového meziprojektu se provádí hydridovým donorem ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydroboratem v methanolu.

Podle reakční varianty b) se sloučenina vzorce IV zpracuje se sloučeninou vzorce V, kde nejvýhodnější odstupující skupinou je brom. Tato reakce se provádí konvenčním způsobem v přítomnosti K_2CO_3 .

Postupová varianta c) popisuje reakci sloučeniny vzorce IV s odpovídajícím derivátem kyseliny vzorce VI. Tato reakce se provádí v přítomnosti CDI (karbonyldiimidazol) při teplotě 0°C po dobu asi 1 hodiny.

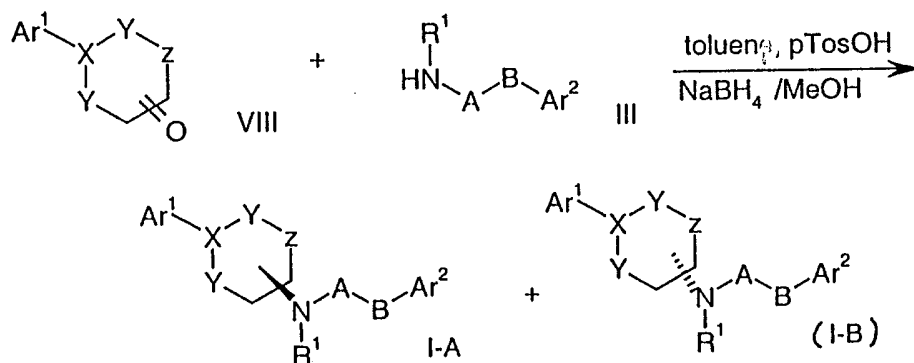
Podle postupové varianty d) se sloučenina vzorce VII deprotektuje na sloučeninu obecného vzorce I. Vhodné chránicí skupiny a postupy pro jejich štěpení jsou blízké kterémukoli odborníku v oboru, ačkoli ovšem tam mohou být použity jen ty chránicí skupiny, které mohou být odštěpeny postupy za podmínek, při kterých jiné strukturální elementy nejsou ovlivněny. Benzylová skupina je výhodnou O-chránicí skupinou. Postup se provádí konvenčním způsobem. Například sloučenina vzorce VII se rozpustí ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel jako je methanol a hydrogenuje se.

Farmaceuticky akceptovatelné soli mohou být vyrobeny postupy, které jsou známy a běžné pro kteréhokoli odborníka v oboru. Adiční soli s kyselinou těchto sloučenin vzorce I se zvláště dobře hodí pro farmaceutické použití.

V následujících schemech 1 až 7 jsou popsány postupy pro přípravu sloučenin vzorce I, přičemž se vychází ze známých sloučenin nebo ze sloučenin, které mohou být připraveny konvenčním způsobem.

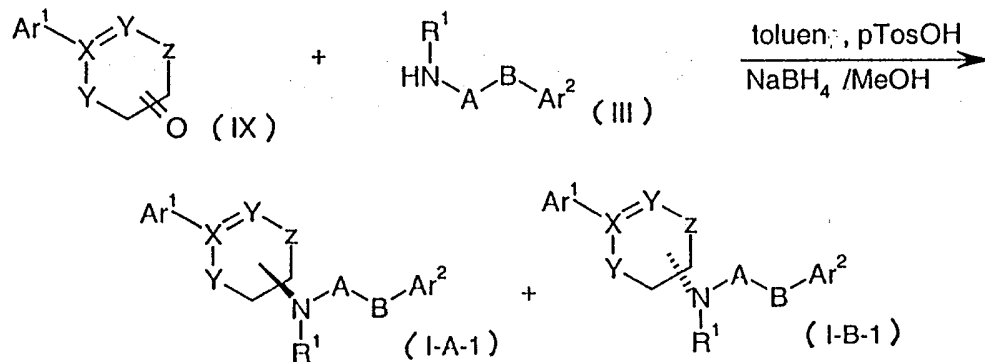
Výchozí látky vzorců II, III, VIII, IX, XII, XV, XVI, XVIII a XIX jsou komerčními produkty nebo mohou být připravené známými postupy. Příprava sloučenin vzorce I je popsána detailněji v pracovních příkladech 1 až 86.

Schema 1



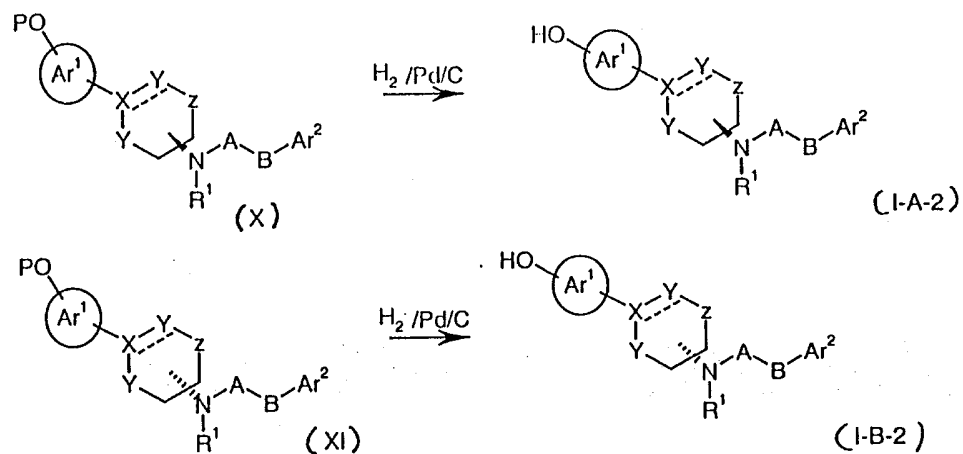
kde substituenty jsou popsány výše

Schema 2



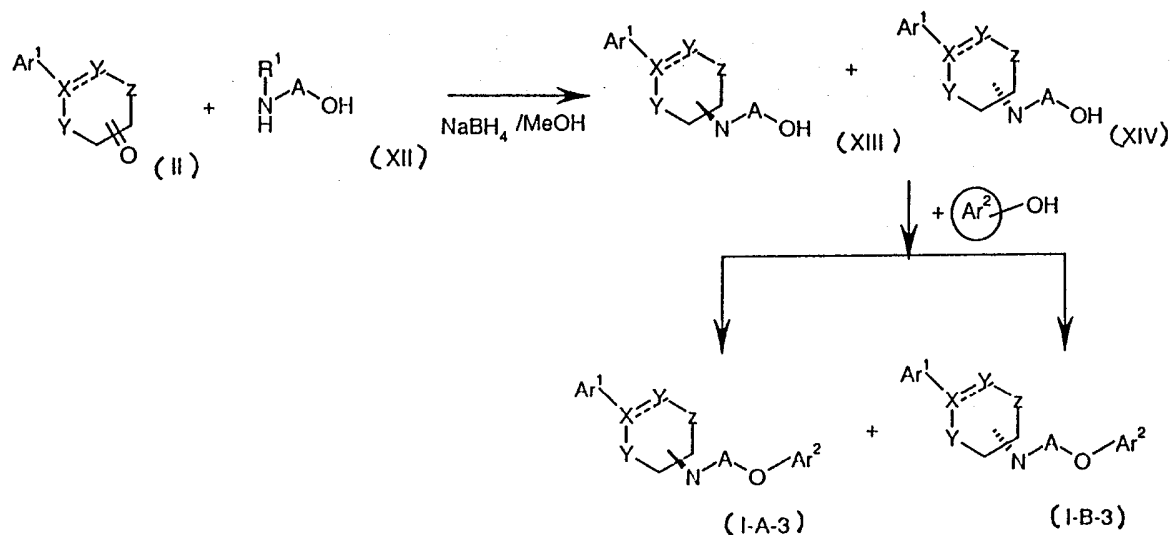
kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Schema 3



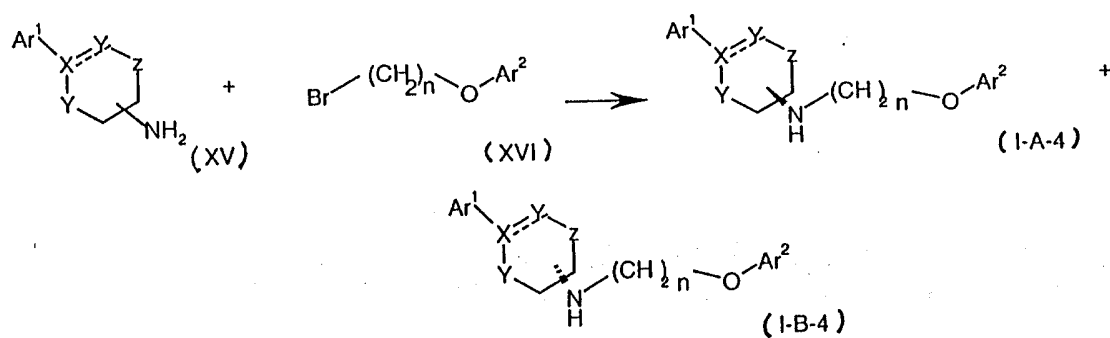
kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Schema 4



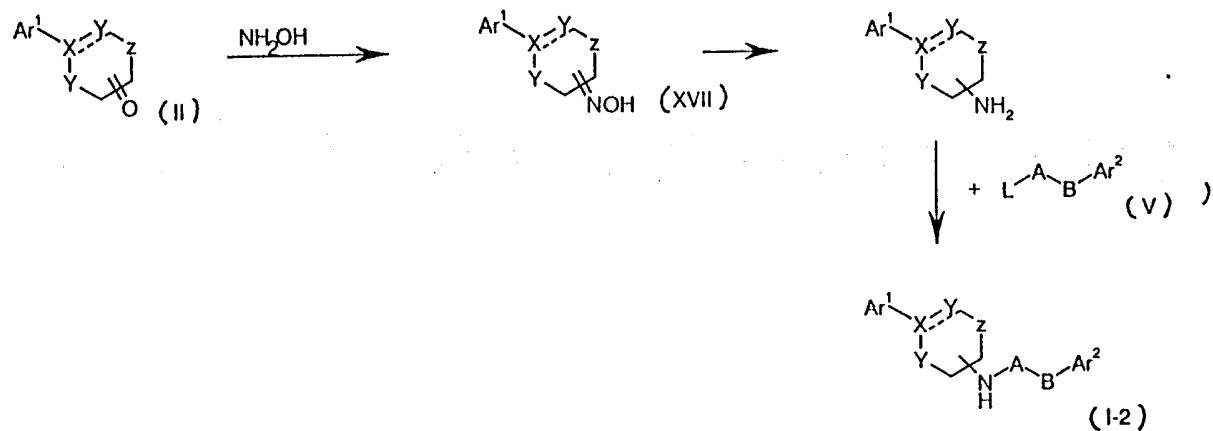
kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Schema 5



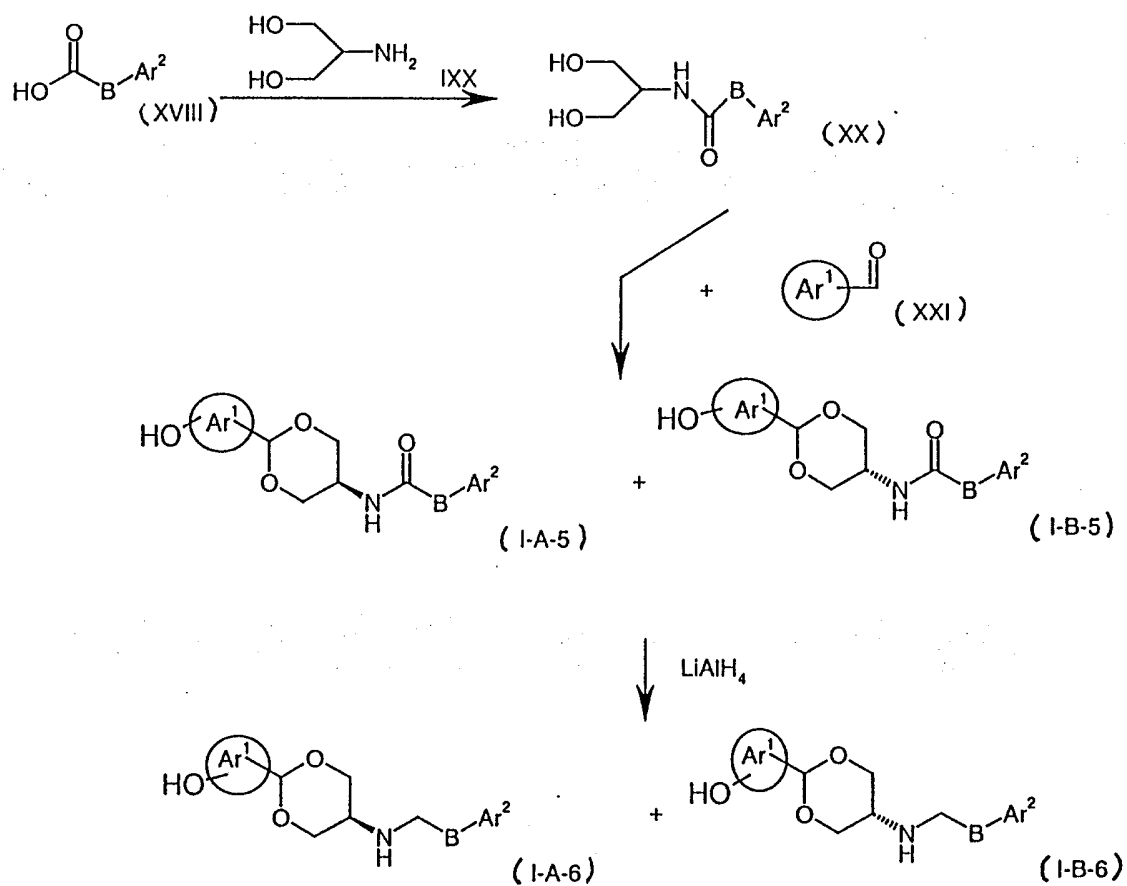
kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Schema 6



kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Schema 7



kde substituenty jsou popsány jak je výše uvedeno.

Jak je uvedeno dříve, sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinou mají hodnotné farmakodynamické vlastnosti. Jsou selektivními blokátory NMDA-receptorového subtypu, které mají klíčovou funkci při modulaci neuronové činnosti a plasticity, což je činí klíčovými hráči při zprostředkovatelských procesech podléhajících vývoji CNS jako je učení a tvorba paměti.

Sloučeniny byly zkoumány podle dále uvedeného testu.

Zkušební metoda

3H-Ro 25-6981 vazba (Ro 25-6981 je $[R-(R^*,S^*)]$ -a-(4-hydroxy-fenyl)-b-methyl-4-(fenylmethyl)-1-piperidinpropanol)

Byly použiti samci albínových krys vážících mezi 150 až 200 g. Membrány byly připraveny homogenizací celého mozku, malého mozku a prodloužené míchy s Polytronem (10 000 otáček za minutu, 30 sekund), v 25 objemech studené tris-HCl 50 mM, EDTA 10 mmol, pH 7,1 pufru. Homogenát byl odstředěn při 48 000 g po dobu 10 minut při 4°C.

Pelety byly resuspendovány za použití polytronu ve stejném objemu pufru a homogenát byl inkubován při 30 °C po dobu 10 minut. Po odstředění byly pelety homogenizovány ve stejném pufru a zmrazeny při -80°C po dobu alespoň 16 hodin, ale ne více než 10 dnů. Pro vazební zkoušku byl homogenát rozmrazen při 37 °C, odstředěn a pelety byly promyty třikrát jako výše v tris-HCl 5 mM, pH 7,4 studeného pufru. Hotové pelety byly resuspendovány ve stejném pufru a použity v konečné koncentraci 200 mg proteinu/ml.

3H-Ro 25-6981 vazební zkoušky byly prováděny za použití tris-HCl 50 mM, pH 7,4 pufru.

Pro vytěšňovací experimenty bylo použito 5 nM 3H-Ro 25-6981 a nespecifická vazba byla měřena pomocí 10 mM tetrahydroiso-chinolínu, a to obvykle odpovídá 10 % celku. Inkubační doba byla 2 hodiny při 4 °C a zkouška byla zakončena filtrací na Whatmann GF/B skleněnovláknitých filtrech (Unifilter-96, Packard, Cürich, Švýcarsko). Filtry byly promyty 5 x studeným pufrem. Radioaktivita na filtru byla počítána na Packard Top-count mikroplotnovém scintilačním sčítači po přidavku 40 ml microscintu 40 (Canberra Packard S.A., Cürich, Švýcarsko).

Účinky sloučenin byly měřeny za použití minimálně 8 koncentrací a opakovány alespoň jednou. Shromážděné normalizované hodnoty byly analyzovány za použití nelineárního regresního výpočtového programu, který zajišťuje IC₅₀ s jejich relativními horními a spodními 95%ními intervaly spolehlivosti (RS1, BBN, USA).

IC₅₀ (mikromol) výhodných zkoušených sloučenin těmito výše uvedenými metodami jsou v rozmezí asi 0,004 až 0,01. V následující tabulce jsou uvedeny některé údaje aktivních sloučenin:

Příklad č.	IC ₅₀ v µM
22b	0,02
24	0,07
39b	0,009
40c	0,04
41b	0,02
43b	0,02
44b	0,008
45b	0,13
46b	0,01
47b	0,03
48c	0,04
50	0,08
56	0,011

Příklad č.	IC ₅₀ v uM
57b	0,01
58	0,04
60b	0,007
61b	0,004
62b	0,006
63b	0,02
64b	0,06
65b	0,01
66c	0,02
67b	0,1
70b	0,1
71c	0,025
73b	0,01
74c	0,01
75	0,007
77	0,007
81g	0,027
83c	0,06
85	0,022

Sloučeniny vzorce I a jejich soli jak jsou zde popsány, mohou být začleněny do standardních farmaceutických dávkových forem, například pro orální nebo parenterální aplikaci s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, například organickými nebo anorganickými inertními nosnými látkami jako je voda, želatina, laktosa, škrob, stearan hořečnatý, talek, rostlinné oleje, pryskyřice, polyalkylenglykoly a podobně.

Farmaceutické přípravky mohou být použity v tuhé formě, například jako tablety, čípky, tobolky nebo v kapalně formě například jako roztoky, suspenze nebo emulze.

Mohou být přidány farmaceutické pomocné látky a tyto látky zahrnují konzervační látky, stabilizátory, smáčecí nebo emulgační prostředky, soli pro změnu osmotického tlaku nebo k působení jako pufry. Farmaceutické přípravky mohou také obsahovat jiné terapeuticky aktivní látky.

Dávkování se může měnit v širokých rozmezích a je ovšem přizpůsobeno individuálním požadavkům v každém příslušném případě. V případě orálního podávání dávkování leží v rozmezí asi 0,1 mg na dávku do asi 1000 mg za den u sloučeniny obecného vzorce I, ačkoli horní limit může být také překročen když se ukáže, že to je indikováno.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení ilustrují předložený vynález detailněji. Nejsou však určeny k jakémukoli omezení jeho rozsahu. Všechny teploty jsou uvedeny ve °C.

Příklad 1

(1RS,2RS)-4-(2-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

1 M BBr_3 - CH_2Cl_2 roztok (9,4 ml, 9,4 mmol) byl přidán do roztoku cis-[2-(4-methoxyfenyl)cyclohexyl]fenethylaminu (1,45 g, 4,69 mmol) v CH_2Cl_2 při 0 °C. Po míchání po dobu 2 hodin byla reakční směs nalita na led, upravena nasyceným roztokem NaHCO_3 a extrahována CH_2Cl_2 . Zbytek byl vyčištěn chromatografií přes SiO_2 Merck 230-400 mesh) elucí pomocí

CH_2Cl_2 -MeOH-25%ní vodný NH_3 140:10:1, čímž se získalo po tritraci etherem-hexanem 570 mg (1RS,2RS)-4-(2-fenethylaminocyklohexyl)fenolu jako světlehnědý prášek. t.t. 121 °C, MS:m/e=296,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 2

(1RS,2SR)-4-(2-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyclohexyl]fenethylamin (0,9 g, 2,9 mmol) převeden na (1RS,2SR)-4-(2-fenethylaminocyklohexyl)fenol, přičemž se získalo 0,63 g světlehnědého prášku. MS:m/e=296,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 3

(1RS,2RS)-[2-(4-Methoxyfenyl)cyclohexyl]fenethylamin a
(1RS,2SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyclohexyl]fenethylamin

Směs 2-(4-methoxyfenyl)cyclohexanonu (připraveného postupem popsaným v W.E.Bachmann a j., J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 1995) (2,0 g, 9,79 mmol), fenethylaminu (1,19 g, 9,79 mmol), toluenu (40 ml) a katalytického množství p-toluensulfonové kyseliny byla refluxována v Dean-Starkově zařízení přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek rozpuštěn v MeOH (25ml) a byl přidán tetrahydroborat sodný (přebytek). Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno, byla přidána voda ke zbytku.

Extrakce CH_2Cl_2 , vysušení organické vrstvy síranem sodným, odpaření rozpouštědla a chromatografie zbytku přes SiO_2 (Merck 230-400 mesh) za eluce pomocí AcOEt poskytly (1RS,2RS)-[2-(4-methoxyfenyl)cyclohexyl]fenethylamin

(1,5 g, 50 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($M+H^+$)) a
(1RS,2SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (0,95g,
31 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($M+H^+$)).

Příklad 4

(1RS,2RS)-4-[2-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (2RS,3RS)-
[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,4 g,
1,24 mmol) převeden na (1RS,2RS)-4-[2-(3-fenylpropylamino)-
cyklohexyl]fenol, přičemž se získalo 0,27 g světležlutého
oleje. MS:m/e=310,3 ($M+H^+$).

Příklad 5

(1RS,2SR)-4-[2-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (2RS,3SR)-
[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,28 g,
0,87 mmol) převeden na (1RS,2SR)-4-[2-(3-fenylpropylamino)cyklo-
hexyl]fenol, čímž se získalo 0,17 g světlehnědé tuhé látky.
MS:m/e=310,3 ($M+H^+$).

Příklad 6

(2RS,3RS)-[2-(4-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin a
(2RS,3SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byl (2RS,3RS)-
[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (510 mg,
16 %), bezbarvý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$) a (2RS,3SR)-[2-(4-
methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (310 mg, 10 %)
bezbarvý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$) připraven z 2-(4-methoxy-
fenyl)cyklohexanonu (2,0 g, 9,8 mmol) a 3-fenylpropylaminu
(1,32 g, 9,8 mmol).

Příklad 7

(1RS,2RS)-4-[2-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (2RS,3RS)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylbutyl)amin (1,75 g, 5,19 mmol) převeden na (1RS,2RS)-4-[2-(3-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol, přičemž se získalo 0,50 g bílé tuhé látky. MS:m/e=324,3 ($M+H^+$).

Příklad 8

(1RS,2SR)-4-[2-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (2RS,3SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylbutyl)amin (0,95 g, 2,81 mmol) převeden na (1RS,2SR)-4-[2-(3-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol, přičemž se získalo 0,45 g světlehnědé tuhé látky. MS:m/e=324,3 ($M+H^+$).

Příklad 9

(1RS,2RS)-[2-(4-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin a
(1RS,2SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly připraveny (2RS,3RS)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylbutyl)amin (1,8 g, 54 %, světležlutý olej, MS:m/e=338,3 ($M+H^+$)) a (2RS,3SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylbutyl)amin (1,0 g, 30 %, světležlutý olej, MS:m/e=338,3 ($M+H^+$)) z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (2,0 g, 9,8 mmol) a 4-fenylbutylaminu (1,46 g, 9,8 mmol).

Příklad 10

(1RS,2RS)-3-(2-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

(1RS,2RS)-[2-(3-Methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylaminhydrochlorid (1:1) (0,7 g, 2,26 mmol) byl nejdříve zpracován s NaHCO_3 a pak podle obecného postupu z příkladu 1 byl převeden an (1RS,2RS)-3-(2-fenethylaminocyklohexyl)fenol, čímž se získalo 0,51 g světlehnědého prášku. MS:m/e=296,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 11

(1RS,2SR)-3-(2-fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (1,7 g, 5,49 mmol) převeden na (1RS,2SR)-3-(2-fenethylaminocyklohexyl)fenol, čímž se získalo 1,04 g bílého krystalického materiálu. t.t. 164-165 °C, MS:m/e=296,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 12

(1RS,2RS)-[2-(3-Methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylaminhydrochlorid (1:1) a (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin

Podle obecného postupu z příkladu 3 (2RS,3RS)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (z kterého byla hydrochloridová sůl připravena pomocí HCl v etheru: 1,3 g, 15%ní světlehnědá látka, MS:m/e=310,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)) a (2RS,3SR)-[2-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (1,7 g, 22%ní světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)) byly připraveny z 2-(3-methoxyfenyl)-cyklohexanonu (5,0 g, 24,5 mmol) a fenethylaminu (2,97 g, 24,5 mmol).

Příklad 13

(1RS,2RS)-3-[2-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2RS)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (1,6 g, 4,95 mmol) převeden na (1RS,2RS)-3-[2-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol, čímž se získalo 0,85 g bílé krystalické látky. t.t. 112-113 °C, MS: m/e=310,2 ($M+H^+$).

Příklad 14

(1RS,2SR)-3-[2-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (1,2 g, 3,71 mmol) převeden na (1RS,2SR)-3-[2-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol, čímž se získalo 0,65 g bílé krystalické látky. t.t. 112-113 °C, MS: m/e = 310,2 ($M+H^+$).

Příklad 15

(1RS,2RS)-[2-(3-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin
a (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly (2RS,3RS)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)aminu (1,63 g, 21%ní světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)) a (2RS,3SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)aminu (1,28 g, 16%ní světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)) připraveny z 2-(3-methoxyfenyl)cyklohexanonu (5,0 g, 24,5 mmol) a 3-fenylpropylaminu (3,31 g, 24,5 mmol).

Příklad 16

(1RS,2RS)-3-[2-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2RS)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,6 g, 4,95 mmol) převeden na (1RS,2RS)-3-[2-(4-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol, čímž se získalo 0,64 g světlehnědého krystalického materiálu. t.t. 115-116 °C, MS: m/e=324,3 (M+H⁺).

Příklad 17

(1RS,2SR)-3-[2-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,6 g, 4,95 mmol) převeden na (1RS,2SR)-3-[2-(4-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol, čímž se získalo 0,98 g světlehnědého krystalického materiálu. t.t. 131-132 °C, MS:m/e=324,3 (M+H⁺).

Příklad 18

(1RS,2RS)-[2-(3-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin-hydrochlorid (1:1) a (1RS,2SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly (2RS,3RS)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (jehož hydrochloridová sůl byla připravena s HCl v etheru, 1,8 g, 20%ní světlehnědá tuhá látka, MS:m/e=338,2 (M+H⁺) a (2RS,3SR)-[2-(3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,6 g, 19%ní světležlutý olej, MS:m/e=338,2 (M+H⁺)) připraveny z 2-(3-methoxyfenyl)cyklohexanonu (5,0 g, 24,5 mmol) a 4-fenylbutylaminu (3,65 g, 24,5 mmol).

Příklad 19

cis-4-(4-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl hydrogenován cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (140mg), čímž se získal cis-4-(4-fenethylaminocyklohexyl)fenol jako bílé krystaly (52 mg, 49 %). MS:m/e=296,4 ($M+H^+$).

Příklad 20

trans-4-(4-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin

Podle obecného postupu z příkladu 3, cis-[4-(4-benzyl-oxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin, (260 mg, 11%ní světležlutý olej, MS:m/e=386,2 ($M+H^+$)) a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (370 mg, 15%ní bílé krystaly, MS:m/e=386,3 ($M+H^+$)) byly připraveny z 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu (1,8 g, 6,4 mmol) a fenethylaminu (1,78 g, 6,4 mmol).

b) trans-4-(4-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (190 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-(4-fenethylaminocyklohexyl)fenol jako bílé krystaly, (125 mg, 86 %). MS:m/e=296,4 ($M+H^+$).

Příklad 21

cis-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenolhydrochlorid (1:1)

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (200 mg, 0,5 mmol) hydrogenován, čímž se získal cis-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol.

Hydrochloridová sůl byla připravena s HCl v etheru, čímž se získaly bílé krystaly (145 mg, 84 %). MS:m/e=310,2 ($M+H^+$).

Příklad 22

trans-4-[4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3, cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin, (710 mg, 17%ní světležlutý olej, MS:m/e=400,4 ($M+H^+$)) a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (1,26 g, 30%ní bílé krystaly, MS:m/e=400,4 ($M+H^+$)) byly připraveny z 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu (3,0 g, 10,7 mmol) a 3-fenylpropylaminu (1,45 g, 10,7 mmol).

b) trans-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Směs trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)aminu (200 mg, 0,5 mmol), Pd/C 10%ní (20 mg) a MeOH (20 ml) hydrogenována při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Odstranění katalyzátoru a odpaření rozpouštědla ponechalo zbytek, který po tritraci etherem poskytl trans-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol (130 mg, 84 %) jako bílý krystalický materiál. MS:m/e=310,3 ($M+H^+$).

Příklad 23

cis-4-[4-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenolhydrochlorid (1:1)

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3, cis-[4-(4-benzyl-oxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (780 mg, 18%ní světle-žlutý olej, MS:m/e=414,4 ($M+H^+$) a trans-[4-(4-benzyl-oxyfenyl)-cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,25 g, 28%ní bílé krystaly, MS:m/e=414,4 ($M+H^+$) byly připraveny z 4-(4-benzyl-oxyfenyl)-cyklohexanonu (3,0 g, 10,7 mmol) a 4-fenylbutylaminu (1,6 g, 10,7 mmol).

b) cis-4-[4-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenolhydrochlorid (1:1)

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl cis-[4-(4-benzyl-oxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (200 mg, 0,48 mmol) hydrogenován, čímž se získal cis-4-[4-(4-fenylbutyl-amino)cyklohexyl]fenol. Hydrochloridová sůl byla přiravena s HCl v etheru, čímž se získaly bílé krystaly, 140 mg, 80 %). MS:m/e=324,4 ($M+H^+$).

Příklad 24

trans-4-[4-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyl-oxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (200 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-(4-fenylbutylamino)-cyklohexyl]fenol jako bílé krystaly, (150 mg, 96 %). MS:m/e=324,3 ($M+H^+$).

Příklad 25

(1RS,3SR)-(3-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (0,565 g, 1,83 mmol) převeden na (1RS,3SR)-4-(3-fenethylaminocyklohexyl)fenol (0,15 g, 28 %, bílá tuhá látka, MS:m/e=296,4 ($M+H^+$)).

Příklad 26

(1RS,3RS)-4-(3-Fenethylaminocyklohexyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (0,23 g, 0,74 mmol) převeden na (1RS,3RS)-4-(3-fenethylaminocyklohexyl)fenol (0,13 g, 59 %, světležlutá tuhá látka, MS:m/e=296,4 ($M+H^+$)).

Příklad 27

(1RS,3SR)-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin a
(1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin

Směs (RS-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]fenethylamin (1,5 g, 4,88 mmol), 10%ní Pd/C (0,3 g) a MeOH (30 ml) byla hydrogenována po dobu 3 hodin. Odstranění katalyzátoru, odpaření rozpouštědla a separace isomerů mžikovou chromatografií přes SiO_2 (Biotage 40, 90 g) elucí AcOEt poskytly (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (0,57 g, 38 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($M+H^+$)) a (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]fenethylamin (0,25 g, 17 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($M+H^+$)).

Příklad 28

(RS)-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]fenethylamin

Směs 3-(4-methoxyfenyl)cyklohexy-2-enonu (připraveného podle postupu popsaného v CA:54-10947d) (2,0 g, 9,89 mmol), fenethylaminu (1,20 g, 9,89 mmol), toluenu (50 ml) a katalytického množství p-toluensulfonové kyseliny byla refluxována v Dean-Starkově zařízení přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek rozpuštěn v MeOH (30 ml) a tetrahydroborat sodný (přebytek) byl přidán. Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě

místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno, a byla přidána voda ke zbytku. Extrakcí dichlormethanem, vysušením organické vrstvy nad síranem sodným, odpařením rozpouštědla a mžikovou chromatografií zbytku nad SiO_2 (Biotage-40, 90 g) elucí CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 se získal (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-fenethylamin (1,7 g, 56%, světležlutá tuhá látka, MS:m/e=308,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 29

(RS)-4-(3-Fenethylaminocyklohex-1-enyl)fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]fenethylamin (0,15 g, 0,49 mmol) převeden na (RS)-4-(3-fenethylaminocyklohex-1-enyl)fenol, čímž se získalo 0,04 g světležluté tuhé látky. MS:m/e=294,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 30

(1RS,3SR)-4-[3-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,635 g, 1,96 mmol) převeden na (1RS,3SR)-4-[3-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol (0,3 g, 49 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 31

(1RS,3RS)-4-[3-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,31 g, 0,96 mmol) převeden na (1RS,3RS)-4-[3-(3-fenylpropylamino)-

cyklohexyl]fenol (0,15 g, 51 %, světležlutý olej, MS:m/e=310,3 ($M+H^+$)).

Příklad 32

(1RS,3SR)-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin
a (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Směs (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(3-fenylpropyl)aminu (1,54 g, 4,79 mmol), 10%ního Pd/C (0,3 g) a MeOH (30 ml) byla hydrogenována po dobu 3 hodin. Odstranění katalyzátoru, odpaření rozpouštědla a separace isomerů mžikovou chromatografií přes SiO_2 (Biotage 40, 90 g) elucí pomocí AcOEt poskytlo (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,64 g, 41 %, světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)) a (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (0,34 g, 22 %, světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)).

Příklad 33

(RS)-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 28 byl (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(3-fenylpropyl)amin (1,9 g, 40 %, světležlutý olej, MS:m/e=322,3 ($M+H^+$)) připraven z 3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enonu (3,0 g, 14,8 mmol) a 3-fenylpropylaminu (2,0 g, 14,8 mmol).

Příklad 34

(RS)-4-[3-(3-Fenylpropylamino)cyklohex-1-enyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(3-fenylpropyl)amin

(0,20 g, 0,62 mmol) převeden na (RS)-4-[3-(3-fenylpropylamino)-cyklohex-1-enyl]fenol, čímž se získalo 0,06 g světležlutého oleje. MS:m/e=308,3 ($M+H^+$).

Příklad 35

(1RS,3SR)-4-[3-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1, byl (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,1 g, 3,26 mmol) převeden na (1RS,3SR)-4-[3-(4-fenylbutylamino)-cyklohexyl]fenol (0,7 g, 66 %, světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)).

Příklad 36

(1RS,3RS)-4-[3-(4-Fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (0,4 g, 1,19 mmol) převeden na (1RS,3RS)-4-[3-(4-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol (0,16 g, 42 %, světležlutý olej, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)).

Příklad 37

(1RS,3SR)-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin
a (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin

Směs (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(4-fenylbutyl)aminu (2,4 g, 7,15 mmol), 10%ní Pd/C (0,48 g) a MeOH (50 ml) byla hydrogenována po dobu 3 hodin. Odstranění katalyzátoru, odpaření rozpouštědla a separace isomerů mžikovou chromatografií přes SiO_2 (Biotage 40, 90 g) elucí pomocí AcOEt poskytly (1RS,3SR)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)amin (1,2 g, 50 %, světležlutý olej, MS:m/e=338,3

($M+H^+$) a (1RS,3RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-(4-fenylbutyl)-amin (0,43 g, 18 %, světležlutý olej, MS:m/e=338,3 ($M+H^+$)).

Příklad 38

(RS-[3-(4-Methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(4-fenylbutyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 28 byl (RS)-[3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enyl]-(3-fenylbutyl)amin (2,8 g, 56 %, světležlutý olej, MS:m/e=336,2 ($M+H^+$)) připraven z 3-(4-methoxyfenyl)cyklohex-2-enonu (3,0 g, 14,8 mmol) a 4-fenylbutylaminu (2,21 g, 14,8 mmol).

Příklad 39

trans-4- { 4-[Methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl } fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(3-fenylpropyl)-amin

Směs tran-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)aminu (0,4 g, 1,0 mmol), 36,5%ního vodného formaldehydu (0,12 ml) a MeOH (7 ml) byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Pak byl přidán přebytek hydroboratu sodného a míchání pokračovalo po dobu 2 hodin. Odpaření rozpouštědla, přidavek vody, extrakce dichlormethanem, vysušení organické vrstvy síranem sodným, odpaření rozpouštědla a vyčištění zbytku chromatografií přes SiO_2 (Merck 230-400 mesh) elucí pomocí CH_2Cl_2 -MeOH-25%ní vodný NH_3 140:10:1 poskytly trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(3-fenylpropyl)amin (0,41 g, 99 %) jako bezbarvý olej. MS:m/e=413 (M^+).

b) trans-4- { 4-[Methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl } fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-

[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(3-fenylpropyl)amin (400 mg, 0,97 mmol) hydrogenován, čímž se získal trans-4-{4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl} fenol (173 mg, 55 %) jako bílé krystaly. t.t. 156-158 °C, MS:m/e=324,4 (M+H⁺).

Příklad 40

trans-4-{4-[Ethyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl} fenol

a) trans-N-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-N-(3-fenylpropyl)-acetamid

Směs trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)aminu (0,4 g, 1,0 mmol), pyridinu (4 ml) a acetanhydridu (2 ml) byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Odpaření rozpouštědel a krystalizace zbytku s hexanem poskytly trans-N-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-N-(3-fenylpropyl)acetamid (0,26 g, 59 %) jako bílé krystaly. t.t. 80,0-81,5 °C, MS:m/e=441 (M⁺).

b) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]ethyl-(3-fenylpropyl)-amin

Do směsi LiAlH₄ (74 mg, 1,95 mmol) a THF (10 ml) při 0 °C pod argonem byl přidán roztok trans-N-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-N-(3-fenylpropyl)acetamidu (0,43 g, 0,97 mmol) v THF (10 ml). Suspenze byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a po dobu 1 hodiny při refluxu. Po ochlazení na 0 °C, byla pečlivě přidána voda (0,4 ml), načež následoval přídavek 15%ního NaOH (0,4 ml) a vody (0,4 ml). Sraženina byla odstraněna filtrací a filtrát vysušen nad síranem sodným a odpařen. Zbytek byl vyčištěn chromatografií přes síliku (Merck 230-400 mesh) elucí CH₂Cl₂-MeOH 95:5, čímž se získal trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]ethyl-(3-fenylpropyl)amin (0,11 g, 26 %) jako bezbarvý olej. MS:m/e=328,5 (M+H⁺).

c) trans-4- { 4-[Ethyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl} fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b bylo 100 mg trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]ethyl-(3-fenylpropyl)-aminu hydrogenováno na trans-4- { 4-[ethyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl} fenol (16 mg, 20 %) jako bílé krystaly. t.t. 163-166 °C, MS:m/e=338,3 (M+H⁺).

Příklad 41

trans-4- { 4-[Methyl-(2-fenoxyethyl)amino]cyklohexyl} fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-fenoxyethyl)-amin

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin (300 mg) N-methylován, čímž se získal trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-fenoxyethyl)amin (296 mg, 95 %) jako světle-žluté krystaly. t.t. 67-69 °C, MS:m/e=316,3 (M+H⁺).

b) trans-4- { 4-[Methyl-(2-fenoxyethyl)amino]cyklohexyl} fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-fenoxyethyl)amin (200 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4- 4-[methyl-(2-fenoxyethyl)amino]cyklohexyl fenol (83 mg, 53 %) jako bílé krystaly. T.t. 90-92 °C, MS:m/e=326,3 (M+H⁺).

Příklad 42

cis-4-[4-(2-Fenoxyethylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkadu 22b byl cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin (120 mg) hydrogenován, čímž se získal cis-4-[4-(2-fenoxyethylamino)-

cyklohexyl]fenol (69 mg, 92 %) jako světležluté krystaly.
T.t. 149-154 °C, MS:m/e=312,2 (M+H⁺).

Příklad 43

trans-4-[4-(2-Fenoxyethylamino)cyklohexyl]fenol

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin
a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin

Směs 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu (8,2 g, 29 mmol) benzyloxyhydroxylaminhydrochloridu (4,7 g, 29 mmol) a ethanolu byla zahřívána po dobu 2 hodin při refluxu. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl vykrystalizován, čímž se získaly bílé krystaly (10,2 g, 90 %) benzyloxyoximu 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu. Ten byl refluxován po dobu 4 dnů s LiAlH₄ (4 g, 105 mmol) v THF (300 ml). Po přidavku vody (30 ml), NaOH 15%ního (30 ml) a H₂O (30 ml), byly tuhé látky odstraněny filtrací a filtrát odpařen.

Zbytek byl rozdělen mezi H₂O a methylenchlorid a organická vrstva byla vysušena a odpařena. Zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH-vodný NH₃ 140:10:1), čímž se získala směs cis- a trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylaminu (3,8 g), která v tomto stadiu nebyla rozdělena.

Část této směsi (1 g, 3,5 mmol) společně s 2-fenoxyethylbromidem (0,78 g, 3,55 mmol), K₂CO₃ (1 g) a 2-butanonem (20 ml) byla refluxována po dobu 3 dnů. Směs byla odpařena a přidána voda. Extrakce dichlormethanem poskytla po vysušení a odpaření rozpouštědla zbytek, který byl vyčištěn chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 98:2), čímž se získal cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin (140 mg, bezbarvý olej, MS:m/e=402,5 (M+H⁺)) a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin (200 mg, bílá tuhá látka), t.t. 95-98 °C, MS:m/e=402,5 (M+H⁺).

b) trans-4-[4-(2-fenoxyethylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(2-fenoxyethyl)amin hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-(2-fenoxyethylamino)cyklohexyl]fenol jako bílé krystaly. T.t. 160-162 °C, MS:m/e=312,2 ($M+H^+$).

Příklad 44

trans-4-[4-[Methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin

Směs trans-2- { [4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino } ethanolu (0,3 g, 0,88 mmol), p-kresolu (96 mg, 0,88 mmol), trifenylfosfinu (232 mg, 0,88 mmol), diethylazodikarboxylátu (154 mg, 0,88 mmol) a THF byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl zpracován s MeOH/H₂O (3:1, 50 ml) a hexanem (50 ml). Vodná vrstva byla extrahována hexanem (30 ml). Sloučené hexanové extrakty byly vysušeny a odpařeny. Zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5), čímž se získal trans-[4-(4-benzylfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin (135 mg, 69 %, bílá tuhá látka, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)).

b) trans-4-[4-[Methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin (200 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-[methyl-(2-p-tolyloxyethyl)-amino]cyklohexyl]fenol (110 mg, 70 % jako bílé krystaly. MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)).

Příklad 45

cis-4-[4-[Methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 44a byl cis-2-{ [4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino } ethanol (100 mg) a p-kresol (32 mg) převeden na cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)-cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin (60 mg, 47 %) světležlutý olej, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$).

b) cis-4-[4-[Methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amin (60 mg) hydrogenován, čímž se získal cis-4-[4-[methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol (33 mg, 70 %) jako bezbarvý olej. MS:m/e=340,3 ($M+H^+$).

Příklad 46

trans-4-(4-{ [2-(4-Fluorfenoxy)ethyl]methylamino } cyklohexyl)-fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[2-(4-fluorfenoxy)ethyl]methylamin

Podle obecného postupu z příkladu 44a trans-2-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino ethanol (300mg) a 4-fluorfenol (99 mg) byly převedeny na trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[2-(4-fluorfenoxy)ethyl]methylamin (208mg, 54 %) světležlutá tuhá látka, MS:m/e=434,4 ($M+H^+$).

b) trans-4-(4-{ [2-(4-Fluorfenoxy)ethyl]methylamino} cyklohexyl)-fenol

Podle obecného postupu z příkaldu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[2-(4-fluorfenoxy)ethyl]methylamin (200 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-(4-{ [2-(4-fluorfenoxy)ethyl]methylamino} cyklohexyl)fenol jako světležlutá tuhá látka (110 mg, 69 %). MS:m/e=344,3 ($M+H^+$).

Příklad 47

trans-4- { 4-[Methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl} fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 44a byly trans-2-{[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino}ethanol (300mg) a m-kresol (108 mg) převedeny na trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)-cyklohexyl]methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amin (148 mg, 39 %, světležlutá tuhá látka, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)).

b) trans-4-{4-[Methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl}-fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amin (140 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-{4-[methyl-(2-m-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl}fenol (110 mg, 99 %) jako světležlutá tuhá látka. MS: m/e=340,3 ($M+H^+$).

Příklad 48

trans-4-{4-[Methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl}-fenol

- a) cis-2- $\{[4-(4\text{-Benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyldamino}\}$ ethanol
 a trans-2- $\{[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyldamino}\}$ ethanol

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly cis-2- $\{[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyldamino}\}$ ethanol (193 mg, 7%ní světlá žlutá tuhá látka, MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)) a trans-2- $\{[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyldamino}\}$ ethanol (1,3 g, 45%ní bílé krystaly, MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)) připraveny z 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu (2,4 g, 8,6 mmol) a 2-methyldaminoethanolu (0,64 g, 8,6 mmol).

- b) trans- $[4-(4\text{-Benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amin}$

Podle obecného postupu z příkladu 44a byl trans-2- $\{[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyldamino}\}$ ethanol (300mg) a o-kresol (96 mg) převedeny na trans- $[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amin}$ (187 mg, 49 %, světle-žlutá tuhá látka, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)).

- c) trans-4- $\{4-[Methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amino]\text{cyklohexyl}\}$ -fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans- $[4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexyl}]\text{methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amin}$ (170 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4- $\{4-[methyl-(2-o-tolyloxyethyl)amino]\text{cyklohexyl}\}$ fenol jako bílá tuhá látka (120 mg, 89 %, MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)).

Příklad 49

(RS)-1- $[cis-4-(4\text{-Benzyloxyfenylcyklohexylamino})-3\text{-fenylpropan-2-ol}]$ a (RS)-1- $[trans-4-(4\text{-benzyloxyfenyl})\text{cyklohexylamino}]-3\text{-fenylpropan-2-ol}$

a) (RS)-1-[cis-4-(4-Benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol a (RS)-1-[trans-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol

Směs cis- a trans-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylaminu (přípravu viz pod 43a, 1,0 g, 3,55 mmol), MeOH (100 ml) a 2,3-epoxypropylbenzenu (480 mg, 3,55 mmol) byla refluxována pod obu 3 dnů. Další podíl 2,3-epoxypropylbenzenu (480 mg, 3,55 mmol) byl přidán a míchání pokračovalo po dobu 2 dnů.

Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO_2 , AcOEt-hexan 1:1), čímž se získal (RS)-1-[cis-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol (430 mg, bezbarvý olej, MS:m/e=416,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)) a (RS)-1-[trans-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol (85 mg, bílé krystaly, t.t. 137,5-138, MS:m/e=416,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

b) (RS)-4-[cis-4-(2-Hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-1-[cis-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol (410 mg, 0,99 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[cis-4-(2-hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol (240 mg, 75 %) jako bílé krystaly. T.t. 52-57 °C, MS:m/e=326,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 50

(RS)-4-[trans-4-(2-Hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-1-[trans-4-(4-benzylloxyfenyl)cyklohexylamino]-3-fenylpropan-2-ol (65 mg, 0,16 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-(2-hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol (39 mg, 77 %) jako bílé krytaly. T.t. 56-62 °C, MS:m/e=326,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 51

cis-(4-Fenylcyklohexyl)-(3-fenylpropyl)amin a trans-(4-fenylcyklohexyl)-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 (ale za použití AcOEt-hexanu 1:1 pro chromatografii), byly připraveny cis-(4-fenylcyklohexyl)-(3-fenylpropyl)amin, (330 mg, 7 %) světle-žlutý olej, MS:m/e=294,4 ($M+H^+$) a trans-(4-fenylcyklohexyl)-(3-fenylpropyl)amin (660 mg, 20 %, bílá tuhá látka, MS:m/e=294,4 ($M+H^+$)) z 4-fenylcyklohexanonu (2 g, 11,5 mmol) a 3-fenylpropylaminu (1,55 g, 11,5 mmol).

Příklad 52

cis-[4-(4-Nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin a trans-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly připraveny cis-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (oranžový olej, MS:m/e=294,4 ($M+H^+$)) a trans-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (světle-ružové krystaly, MS: m/e=294,4 ($M+H^+$)) z 4-(4-nitrofenyl)cyklohexanonu a 3-fenylpropylaminu (6,2 g, 45,6 mmol). Trans-isomer (9,3 g, 60 %) mohl být odstraněn ze surové směsi izomerů krystalizací s etherem. Matečný loun byl pak vyčištěn chromatografií, jak je popsáno v příkladu 3, čímž se získal čistý cis-izomer (2,8 g, 18 %).

Příklad 53

trans-4-[4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]fenylamin

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (200 mg, 0,59 mmol) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenylamin (160 mg, 88 %) jako světle-oranžové krystaly. T.t. 60-63 °C, MS:m/e=309,3 ($M+H^+$)).

Příklad 54

trans-Methyl-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 39 byl trans-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (3,0 g, 8,9 mmol) N-methylován, čímž se získal trans-methyl-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (2,2 g, 70 %) jako světležluté krystaly. T.t. 55-56 °C, MS:m/e=353,3 (M+H⁺).

Příklad 55

trans-4-{4-[Methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}fenylamin

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-methyl-[4-(4-nitrofenyl)cyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (1,6 g, 4,5 mmol) hydrogenován, čímž se získal trans-4-{4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}fenylamin (1,35 g, 92 %) jako oranžový olej, který ztuhnul při stání. MS:m/e=323,4 (M+H⁺).

Příklad 56

trans-N-(4-{4-[Methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}fenyl)-methansulfonamid

Směs trans-4-{4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}fenylaminu (300 mg, 0,93 mmol), pyridinu (10 ml) a methansulfochloridu (118 mg, 1,02 mmol) byla míchána při 0 °C. Po 2 hodinách byl přidán další methansulfochlorid (118 mg, 1,02 mmol) a míchání pokračovalo po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl vyčištěn chromatografií (CH₂Cl₂-MeOH-vodný NH₃ 140:10:1), čímž se získal trans-N-(4-{4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}fenyl)methansulfonamid (306 mg, 82 %) jako oranžový olej, který ztuhnul při stání. MS:m/e= 401,6 (M+H⁺).

Příklad 57

(RS)-4-[trans-4-[Methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol

a) (RS)-[trans-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)-amin (800 mg, 1,9 mmol) N-methylován, čímž se získal (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin (530 mg, 64 %) jako bezbarvý olej, který ztuhl při stání. T.t. 54,5 - 55,5 °C, MS:m/e=428,5 ($M+H^+$).

b) (RS)-4-[trans-4-[Methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin (410 mg, 0,96 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-[methyl-(1-methyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol (165 mg, 51 %) jako bílé krystaly. MS:m/e=338,3 ($M+H^+$).

Příklad 58

4[trans-4-[(RS)-(1-Methyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)-amin (300 mg, 0,72 mmol) hydrogenován, čímž se získal 4-[trans-4-[(RS)-1-methyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl]fenol (168 mg, 72 %) jako bílé krystaly. T.t. 155-160 °C, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$).

Příklad 59

4-[cis-4-[(RS)-1-Methyl-3-fenylpropylamino)cyclohexyl]fenol

a) (RS)-[cis-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin a (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly připraveny (RS)-[cis-4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin (1,90 g, 43 %, světlehnědý olej, MS:m/e=414,4 ($M+H^+$)) a (RS)-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin (1,26 g, 29 %, světležlutá tuhá látka, t.t. 70-72 °C, MS:m/e=414,4 ($M+H^+$)) z 2-(4-methoxyfenyl)cyclohexanonu (3,0 g, 10,7 mmol) a 3-amino-1-fenylbutanu (1,6 g, 10,7 mmol).

b) 4-[cis-4-[(RS)-1-Methyl-3-fenylpropylamino)cyclohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-[cis-4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(1-methyl-3-fenylpropyl)amin (1,6 g, 3,9 mmol) hydrogenován, čímž se získal 4-[cis-4-[(RS)-1-methyl-3-fenylpropylamino)cyclohexyl]fenol (369 mg, 30 %) jako bílé krystaly. T.t. 44-49 °C, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$).

Příklad 60

trans-4-[4-(3-p-Tolylpropylamino)cyclohexyl]fenol

a) cis-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(3-p-tolylpropyl)amin
a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexyl]-(3-p-tolylpropyl)amin

Směs cis- a trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyclohexylaminu (přípravu viz v příkladu 43a, 1,25 g, 4,44 mmol), K_2CO_3 (1,23 g, 8,88 mmol), 1-(3-brompropyl)-4-methylbenzenu

(1,18 g, 4,44 mmol) a 2-butanonu byla míchána při 80 °C po dobu 48 hodin. Pak byla přidána voda a produkty byly extrahovány EtOAc. Organická vrstva byla vysušena (síran sodný), odpařena a zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH-vodný NH_3 140:10:1), čímž se získal cis-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-p-tolylpropyl)amin (180 mg, 10 %) jako světležlutá tuhá látka, (MS:m/e=414,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)) a trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-p-tolylpropyl)amin (38 mg, 2%) jako světležlutá tuhá látka (MS:m/e=414,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

b) trans-4-[4-(3-p-Tolylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-(3-p-tolylpropyl)amin (35 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-(3-p-tolylpropylamino)cyklohexyl]fenol (20 mg, 73 %) jako bílá tuhá látka. MS:m/e=324,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 61

trans-4-(4-{[3-(4-Fluorfenyl)propyl]methylamino}-cyklohexyl)-fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)-propyl]methyamin

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)propyl]amin (700 mg) N-methylován, čímž se získal trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)propyl]methyamin jako světležlutá tuhá látka (650 mg, 90 %, MS:m/e=432,4 ($\text{m}+\text{H}^+$)).

b) trans-4-(4-{[3-(4-Fluorfenyl)propyl]methylamino}cyklohexyl)-fenol

Podle obecného postupu z příkaldu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)propyl]-methylamin (600 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-(4-{[3-(4-fluorfenyl)propyl]methylamino}cyklohexyl)fenol (200mg, 42 %) jako bílá tuhá látka. MS:m/e=342,3 ($M+H^+$).

Příklad 62

trans-4-[4-[3-(4-Fluorfenyl)propylamino]cyklohexyl]fenol

a) trans-[4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)-propyl]amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)propyl]amin (135 mg, 13 %) bílá tuhá látka, MS:m/e=418,4 ($M+H^+$) připraven z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (0,7 g) a 3-(4-fluorfenyl)-propylaminu (0,4 g). V tomto případě cis-izomer nebyl izolován.

b) trans-4-[4-[3-(4-Fluorfenyl)propylamino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl trans-[4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-[3-(4-fluorfenyl)propyl]amin (130 mg) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[4-[3-(4-fluorfenyl)propylamino]cyklohexyl]fenol (100 mg, 98 %) jako bílá tuhá látka. MS:m/e=328,3 ($M+H^+$).

Příklad 63

(RS)-4-[trans-4-[(3-Hydroxy-3-fenylpropyl)methylamino]cyklohexyl]fenol

a) (RS)-3-[[trans-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-1-fenylpropan-1-ol

Podle obecného postupu z příkaldu 39a byl (RS)-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-1-fenylpropan-1-ol (300 mg) N-methylován, čímž se získal (RS)-3-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-1-fenylpropan-1-ol (270 mg, 87 %) jako bílá tuhá látka. MS: $m/e=430,5$ ($M+H^+$).

b) (RS)-4-[trans-4-[(3-Hydroxy-3-fenylpropyl)methylamino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-3-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-1-fenylpropan-1-ol (200 mg) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-[(3-hydroxy-3-fenylpropyl)methylamino]cyklohexyl]fenol jako bílá tuhá látka (150 mg, 95 %). MS: $m/e=340,3$ ($M+H^+$).

Příklad 64

(RS)-4-[trans-4-(3-Hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

a) (RS)-3-[trans-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-1-fenylpropan-1-ol

Podle obecného postupu z příkadu 3 byl (RS)-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-1-fenylpropan-1-ol (840 mg, 10 %) bílé krystaly, MS: $m/e=416,3$ ($M+H^+$) připraven z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (5,56 g) a 3-hydroxy-3-fenylpropylaminu (3,0 g) (pro přípravu tohoto aminu viz T.M.Koenig, D.Mitchell, Tetrahedron Letters, 1994, 1339-1342). V tomto případě cis-izomer nebyl izolován.

b) (RS)-4-[trans-4-(3-Hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol

Podle obecného postupu z příkaldu 22b byl (RS)-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-1-fenylpropan-1-ol (200 g) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-(3-

hydroxy-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol (120 mg, 77 %)
jako bílá tuhá látka. MS:m/e=326,3 ($m+H^+$).

Příklad 65

(RS)-4-[trans-4-[(1-Hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]-
cyklohexyl]fenol

a) (RS)-2-[[trans-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-
4-fenylbutan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl (RS)-2-
[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-
ol (500 mg, 1,116 mmol) N-methylován, čímž se získal (RS)-
2-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-4-fenyl-
butan-1-ol jako bezbarvý olej, (357 mg, 69 %), MS:m/e=444,4
($M+H^+$).

b) (RS)-4-[trans-4-[(1-Hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]-
cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-2-
[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-4-fenylbutan-
1-ol (250 mg, 0,56 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-
4-[trans-4-[(1-hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]cyklo-
hexyl]fenol jako bílá tuhá látka (190 mg, 95 %), MS:m/e=354,4
($M+H^+$).

Příklad 66

(RS)-4-[trans-4-(1-Hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-
fenol

a) (RS)-2-Amino-4-fenylbutan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 4b byl DL-homofenyl alanin (5,0 g, 27,9 mmol) redukován pomocí LiAlH_4 , čímž se získal (RS)-2-amino-4-fenylbutan-1-ol (3,6 g, 78,0 %), MS:m/e=166 ($\text{M}+\text{H}^+$) jako světležlutá tuhá látka.

b) (RS)-2-[cis-4-(4-Benzoyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-ol a (RS)-2-[trans-4-(4-benzoyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 3 byl (RS)-2-[cis-4-(4-benzoyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-ol (bílé krystaly, 600 mg, 6,6 %, MS:m/e=430,5 ($\text{M}+\text{H}^+$)) a (RS)-2-[trans-4-(4-benzoyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-ol (4,5 g, 50 %, bílé krystaly, MS:m/e=430,5 ($\text{M}+\text{H}^+$)) připraven z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (5,9 g, 21 mmol) a (RS)-2-amino-4-fenylbutan-1-olu (3,48 g, 21 mmol).

c) (RS)-4-[trans-4-(1-Hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-2-[trans-4-(4-benzoyloxyfenyl)cyklohexylamino]-4-fenylbutan-1-ol (250 mg, 0,58 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-(1-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol jako bílá tuhá látka (160 mg, 81 %, MS:m/e=340,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 67

(RS)-4-[trans-4-[(4-Hydroxy-3-fenylbutyl)methylamino]cyklohexyl]fenol

a) (RS)-4-[trans-4-(4-Benzoyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-2-fenylbutan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl (RS)-4-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol (500 mg, 1,16 mmol) N-methylován, čímž se získal (RS)-4-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-2-fenylbutan-1-ol jako bezbarvý olej (285 mg, 55 %, MS:m/e=444,4 ($M+H^+$)).

b) (RS)-4-[trans-4-[(4-Hydroxy-3-fenylbutyl)methylamino]cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-4-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]-2-fenylbutan-1-ol (240 mg, 0,54 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-[(4-hydroxy-3-fenylbutyl)methylamino]cyklohexyl]fenol jako bílé krystaly (79 mg, 41 %, MS:m/e=354,4 ($M+H^+$)).

Příklad 68

(RS)-4-[trans-4-(4-Hydroxy-3-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol

a) (RS)-4-[cis-4-(4-Benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol a (RS)-4-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly připraveny (RS)-4-[cis-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol (bílá tuhá látka, 910 mg, 12 %, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)) a (RS)-4-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol (940 mg, 13 %, bílé krystaly, t.t. 140-142 °C, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)) připraveny z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (4,9 g, 17,55 mmol) a (RS)-4-amino-2-fenylbutan-1-olu (2,9 g, 17,55 mmol).

b) (RS)-4-[trans-4-(4-Hydroxy-3-fenylbutylamino)cyklohexyl]-fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-4-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-2-fenylbutan-1-ol (300 mg, 0,67 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-(4-hydroxy-3-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol jako bílé krytaly (210 mg, 89 %, MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)).

Příklad 69

(RS)-4-[trans-4-[(2-Hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]-cyklohexyl]fenol

a) (RS)-2-Benzyl-3-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]-methylamino]propan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl (RS)-2-benzyl-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]propan-1-ol (300 mg, 0,7 mmol) N-methylován, čímž se získal (RS)-2-benzyl-3-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]propan-1-ol jako bezbarvý olej (300 mg, 97 %, MS:./e=444,4 ($M+H^+$)).

b) (RS)-4-[trans-4-[(2-Hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]-cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkaldu 22b, byl (RS)-2-benzyl-3-[[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexyl]methylamino]propan-1-ol (250 mg, 0,56 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-[(2-hydroxymethyl-3-fenylpropyl)methylamino]-cyklohexyl]fenol jako bílé krystaly (190 mg, 95 %, MS:m/e=354,3 ($M+H^+$)).

Příklad 70

(RS)-4-[trans-4-(2-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol

a) (RS)-2-Benzyl-3-[cis-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-propan-1-ol a (RS)-2-benzyl-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)-cyklohexylamino]-propan-1-ol

Podle obecného postupu z příkladu 3 byly (RS)-2-benzyl-3-[cis-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]propan-1-ol (bílá tuhá látka, 870 mg, 12 %, MS:m/e=430,5 ($M+H^+$)) a (RS)-2-benzyl-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]-propan-1-ol (2,83 g, 38 %, bílé krystaly, MS:m/e=430,5, $M+H^+$) připraveny z 2-(4-methoxyfenyl)cyklohexanonu (4,9 g, 17,5 mmol) a (RS)-3-amino-2-benzylpropan-1-olu (2,9 g, 17,5 mmol).

b) (RS)-4-[trans-4-(2-Hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (RS)-2-benzyl-3-[trans-4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexylamino]propan-1-ol (250 mg, 0,58 mmol) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[trans-4-(2-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol jako bílá tuhá látka (184 mg, 93 %, MS:m/e=340,3 ($M+H^+$)).

Příklad 71

cis-4-[1-Hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

a) 4-(4-Benzyloxyfenyl)-4-hydroxycyklohexanon

Do roztoku Grignardova činidla připraveného z hořčkových hoblin (2,33 g, 96 mmol) a 4-benzyloxybrombenzenu (25 g, 95 mmol) v THF (150 ml) byl přidán 1,4-cyklohexandion-monoethylenketal (10 g, 64 mmol) v THF (150 ml).

Po skončení reakce byl roztok přidán do 200 ml vodného NH_4Cl a extrahován dichlormethanem. Vysušení a odpaření organické vrstvy poskytlo zbytek, který byl vykrystalizován z AcOEt -hexanu, čímž se získal 8-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dioxaspiro-[4,5]dekan-8-ol (17,5 g, 54 %, $\text{MS:m/e}=340$ (M^+)).

Hydrolyza (72 h při teplotě místnosti) tohoto meziprojektu (9 g, 26,4 mmol) pomocí H_2O (80 ml) a trifluoroctové kyseliny (18,2 ml) poskytla po extrakci dichlormethanem 4-(4-benzyl-oxyfenyl)-4-hydroxycyklohexanon (6,39 g, 81,5 %, $\text{MS:m/e}=296$ (M^+)).

b) cis-1-(4-Benzyloxyfenyl)-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexanol

Podle obecného postupu z příkladu 3 byl cis-1-(4-benzyloxyfenyl)-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexanol (světležlutá tuhá látka, 250 mg, 18 %, $\text{MS:m/e}=416,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)) připraven z 4-(4-benzyloxyfenyl)-4-hydroxycyklohexanonu (1 g, 3,37 mmol) a 3-fenylpropylaminu (0,456 g, 3,37 mmol).

c) cis-4-[1-Hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl cis-1-(4-benzyloxyfenyl)-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexanol (200 mg, 0,48 mmol) hydrogenován na cis-4-[1-hydroxy-4-(3-fenylpropyl-amino)cyklohexyl]fenol jako bílé krystaly (z acetonitrilu, 85 mg, 55 %, $\text{MS:m/e}=326,4$ ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 72

trans-4-[1-Hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol

a) (1,4-Dioxaspiro[4,4]dec-8-yl)-(3-fenylpropyl)aminhydrochlorid (1:1)

Směs cyklohexandionmonoethylenketalu (4 g, 25,6 mmol), 3-fenylpropylaminu (3,46 g, 25,6 mmol), pTosOH (katalytické množství) a toluenu (100 ml) byla refluxována přes noc v Dean Starkově zařízení. Rozpouštědlo pak bylo odpařeno a byly přidány THF (100 ml), MeOH (10 ml) a NaBH_3CN (1,89 g).

Hodnota pH byla nastavena na 3 až 4 přidávkem HCl/MeOH . Po míchání po dobu 4 hodin byla směs upravena nasyceným roztokem NaHCO_3 (150 ml) a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla odpařena a zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH-vodný NH_3 140:10:1), čímž se získal žlutý olej

(4,01 g). Ten byl rozpuštěn v MeOH (10 ml) a HCl/MeOH byly přidány po kapkách. Byl přidán ether (100 ml) a bílá sraženina byla sloučena, čímž se získal (1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-(3-fenylpropyl)aminhydrochlorid (1:1) (3,8 g, 48 %, MS:m/e=276,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

b) 4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexanon

Směs (1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-(3-fenylpropyl)aminhydrochloridu (1:1) (3,35 g, 10,7 mmol), H_2O (25 ml) a tri-fluorooctové kyseliny (2,47 ml, 32,2 mmol) byla ponechána při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Byl přidán NaHCO_3 (10%ní, 100 ml) a roztok byl extrahován dichlormethanem. Vysušení organické vrstvy (síranem sodným) a odpaření ponechaly 4-(3-fenylpropylamino)cyklohexanon jako mírně zbarvený olej (2,4 g, 97%, MS:m/e=232,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

c) Benzylester (4-oxocyklohexyl)-(3-fenylpropyl)karbamové kyseliny

Směs 4-(3-fenylpropylamino)cyklohexanonu (1,9 g, 8,21 mmol), K_2CO_3 (1,15 g, 8,3 mmol) benzylchlorformatu (1,42g, 8,3 mmol) a dichlormethanu (20 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny.

Byla přidána voda (50 ml) a směs byla extrahována dichlor-methanem. Organická vrstva byla vysušena (síran sodný), odpařena a zbytek byl vyčištěn chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH 95:5), čímž se získal benzylester (4-oxocyklohexyl)-(3-fenylpropyl)karbamové kyseliny jako žlutý olej (2,7 g, 90 %, MS:m/e=365 (M^+)).

d) trans-4-[1-Hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyclohexyl]fenol

Do Grignardova činidla připraveného z hořčíkových třísek (0,3 g, 12,3 mmol) a 4-benzyloxybrombenzenu (2,7 g, 10,26 mmol) v THF (100 ml) byl přidán benzylester (4-oxocyklohexyl)-(3-fenylpropyl)karbamové kyseliny (2,5 g, 6,84 mmol) v THF (50 ml). Po refluxování po dobu 2 hodin, ochlazení na 0 °C, přidavku vodného NH_4Cl (10 ml), extrakci pomocí dichlor-methanu, vysušení (síran sodný) a odpaření organické vrstvy a vyčištění zbytku chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH 98:2) poskytlo benzylovaný meziprodukt (565,0 mg, 15 %).

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl tento meziprodukt (200 mg, 0,364 mmol) hydrogenován, čímž se získal trans-4-[1-hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyclohexyl]fenol jako světležluté krystaly (53 mg, 45 %, MS:m/e=326,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 73

(1RS,3RS,4RS)-4-[3-Methyl-4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-cyclohexyl]fenol

a) (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-Benzyloxyfenyl)-2-methylcyclohexyl]-methyl-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyclohexyl]-(3-fenylpropyl)-

amin (160 mg, 0,39 mmol) N-methylován, čímž se získal (1RS,2RS,3RS)-[4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexyl]methyl-(3-fenylpropyl)amin jako bezbarvý olej (116 mg, 70 %, MS:m/e=428,6 ($M+H^+$)).

b) (1RS,3RS,4RS)-4-[3-Methyl-4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-cyklohexyl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexyl]methyl-(3-fenylpropyl)amin (100 mg, 0,23 mmol) hydrogenován, čímž se získal (1RS,3RS,4RS)-4-[3-methyl-4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-cyklohexyl]fenol jako světležlutý olej (42 mg, 53 %, MS:m/e=338,3 ($M+H^+$)).

Příklad 74

(1RS,3RS,4RS)-4-[3-Methyl-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol

a) (2RS,4RS)-4-(4-Benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexanon

Do roztoku LDA (23,6 mmol) v THF (80 ml) při -75°C byl přidán roztok 4-(4-benzyloxyfenyl)cyklohexanonu (6 g, 21,4 mmol) v THF (50 ml) během 20 minut. Po 1 hodině při -75°C byl přidán jodmethan (3,2 g, 22,5 mmol) a míchání pokračovalo při teplotě místnosti přes noc. Roztok pak byl oksy-selen a rozdělen mezi H_2O a AcOEt. Extrakce pomocí AcOEt, vysušení organických vrstev, odpaření a vyčištění zbytku chromatografií (SiO_2 , AcOEt-hexan 1:6) poskytlo první frakci (3,15 g) monomethylových derivátů a druhou frakci (1,02 g) dimethylových derivátů. Z první frakce byla nadepsaná sloučenina (2RS,4RS)-4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexanon

(1,941 g, bílé krystaly, 28 %, MS:m/e=294 (M^+)) separována krystalizací z etheru.

b) (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-Benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 3 byl (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (bílá tuhá látka, 301 mg, 21,4 %, MS:m/e=414,4 ($M+H^+$)) připraven z (2RS,4RS)-4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexanonu (1,0 g, 3,4 mmol) a 3-fenylpropylaminu (0,46 g, 3,4 mmol).

c) (1RS,3RS,4RS)-4-[3-Methyl-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-fenol

Podle obecného postupu z příkladu 22b byl (1RS,2RS,4RS)-[4-(4-benzyloxyfenyl)-2-methylcyklohexyl]-(3-fenylpropyl)amin (110 mg, 0,27 mmol) hydrogenován, čímž se získal (1RS,3RS,4RS)-4-[3-methyl-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol jako světležluté krystaly, (76 mg, 78 %, MS:m/e=324,4 ($M+H^+$)).

Příklad 75

4-{4-[Methyl-(3-fenylpropyl)amino]piperidin-1-yl}fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl [1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]methyl-(3-fenylpropyl)amin (0,5 g, 1,5 mmol) převeden na 4-{4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]piperidin-1-yl}fenol, čímž se získalo 0,22 g (46 %) bílé tuhé látky. MS:m/e=325,4 ($M+H^+$)).

Příklad 76

[1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-yl]methyl-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 39a byl [1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (750 mg) N-methylován, čímž se získal [1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]methyl-(3-fenylpropyl)amin (540 mg, 69 %) jako bezbarvý olej. MS:m/e=339,3 ($M+H^+$).

Příklad 77

4-[4-(3-Fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol

Podle obecného postupu z příkladu 1 byl [1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (0,5 g, 1,5 mmol) převeden na 4-[4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol, čímž se získalo 0,2 g (44 %) bílé tuhé látky. MS:m/e=311,2 ($M+H^+$).

Příklad 78

[1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle obecného postupu z příkladu 40b byl N-[1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (1,87 g, 5,53 mmol) redukován pomocí $LiAlH_4$, čímž se získal [1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (1,64 g, 91 %, MS:m/e=325,4 ($M+H^+$)) jako bílá tuhá látka.

Příklad 79

N-[1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid

a) 1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-onoxim

Směs 1-(p-methoxyfenyl)-4-piperidinonu (připraveného podle postupu uvedeného v: Scherer, T. a j., Recl.Traf.Chim. Pays-Bas (1993), 112(10), 535-48), 5,13 g, 25 mmol), K_2CO_3 (6,22 g, 45 mmol), hydroxyaminhydrochloridu (2,606 g, 37,5 mmol) a ethanolu byla refluxována po dobu 20 minut. Po ochlazení, H_2O (50 ml) bylo přidáno a byly sloučeny bílé krystaly 1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-onoximu (4,56 g, 83 %, t.t. 116-119 °C, MS:m/e=220 (M^+)).

b) 1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-ylamin

Směs 1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-onoximu (4,55 g, 20,6 mmol) "Red Al" (70%ní v toluenu, 23,4 ml) a toluenu (10 ml) byla zahřívána při 140 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení byla reakční směs nalita na H_2O (100 ml). Extrakce roztoku dichlormethanem, vysušení organické vrstvy, odpaření rozpouštědla a vyčištění zbytku chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH-vodný NH_3 140:10:1) poskytlo 1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-ylamin (3,5 g, 89 %, bílé krystaly, MS:m/e=207,2 ($M+H^+$)).

c) N-[1-(4-Methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid

Směs 3-fenylpropionové kyseliny (360 mg, 2,4 mmol) CDI, (410 mg, 2,5 mmol) a DMF (20 ml) byla míchána při 50 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na 0 °C byl přidán 1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-ylamin (500 mg, 2,4 mmol) a míchání pokračovalo po dobu 1 hodiny. Po přidavku H_2O (60 ml) byla bílá sraženina sloučena, čímž se získal N-[1-(4-methoxyfenyl)piperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (618 mg, 76 %, MS:m/e=339,3 ($M+H^+$)).

Příklad 80

(3RS,4RS)-4-[3-Methyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]-fenol

Podle postupu z příkladu 22b byl (3RS,4RS)-[1-(4-

benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)-amin (90 mg) hydrogenován, čímž se získal (3RS,4RS)-4-[3-methyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol (70 mg, 99 %, světležlutý olej, $m/e=325,4$ ($M+H^+$)).

Příklad 31

(3RS,4SR)-4-[3-Methyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]-fenol

a) (RS)-1-(4-Benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-on a
1-(4-Benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-on

Podle postupu z příkladu 74a byl 1-(p-benzyloxyfenyl)-4-piperidinon (4,7 g, 16,7 mmol) (připravený podle postupu uvedeného v: Scherer, T. a j., Recl.Traf.Chim. Pays-Bas (1993), 112(10), 535-48) byl převeden na (RS)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-on (710 mg, 14 %, bílá tuhá látka, MS: $m/e=296,3$ ($M+H^+$)) a 1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-on (498 mg, 10 %, bílá tuhá látka, MS: $m/e=309$ (M^+)).

b) (E)- a/nebo (Z)-1-(4-Benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-onoxim

Podle postupu z příkladu 79a byl (RS)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-on (730 mg) převeden na (E)- a/nebo (Z)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-onoxim (560 mg, 73 %, světležlutá tuhá látka, MS: $m/e=311,2$ ($M+H^+$)).

c) Směs (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-ylaminu

Podle postupu z příkladu 79b (500 mg), (E)- a/nebo (Z)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-onoximu převedeno na směs (3RS,4RS)-a (3RS,4SR)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-ylaminu (410 mg, 86 %, světležlutá tuhá látka, MS: $m/e=297,3$ ($M+H^+$)).

d) (3RS,4RS)-N-[1-(4-Benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid a (3RS,4SR)-N-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid

Podle postupu z příkladu 79c byla směs (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-ylaminu (395 mg) převedena na (3RS,4RS)-N-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamidu (170 mg, 30 %), bílá tuhá látka, $m/e=429,5$ ($M+H^+$) a (3RS,4SR)-N-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamidu (216 mg, 38 %, bílá tuhá látka, $m/e=429,5$ ($M+H^+$), které byly separovány chromatografií.

e) (3RS,4SR)-[1-(4-Benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle postupu z příkladu 40b byl (3RS,4SR)-N-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (220 mg) převeden na (3RS,4SR)-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (200 mg, 94 %, světležlutá tuhá látka, $m/e=415,4$ ($M+H^+$)).

f) (3RS,4RS)-[1-(4-Benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle postupu z příkladu 40b byl (3RS,4RS)-N-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (160 mg) převeden na (3RS,4RS)-[1-(4-benzoyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (100 mg, 65 %, světležlutá tuhá látka, $m/e=415,4$ ($M+H^+$)).

g) (3RS,4SR)-4-[3-Methyl-4-(3-fenylpropilamino)piperidin-1-yl]fenol

Podle postupu z příkladu 22b byl (3RS,4SR)-[1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (190 mg) hydrogenován, čímž se získal (3RS,4SR)-4-[3-methyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol (134 mg, 90 %, světležlutý olej $m/e=325,4$ ($M+H^+$)).

Příklad 82

(RS)-4-[3,3-Dimethyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]-fenol

a) (E)- a/nebo (Z)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-onoxim

Podle postupu z příkladu 79a byl 1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-on (450 mg) převeden na (E)- a/nebo (Z)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-onoxim, který byl získán jako bílá tuhá látka (460 mg, MS: $m/e=325,3$ ($M+H^+$)).

b) (RS)-1-(4-Benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-ylamin

Podle postupu z příkladu 79b byl (E)- a/nebo (Z)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-onoxim (420 mg) redukován, čímž se získal (RS)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-ylamin (237 mg, 59 %), který byl získán jako světležlutá tuhá látka (MS: $m/e=311,2$ ($M+H^+$)).

c) (RS)-N-[1-(4-Benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid

Podle postupu z příkladu 79c byl (RS)-1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-ylamin (230 mg) převeden na (RS)-N-[1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (243 mg, 74 %), který byl získán jako světlehnědá tuhá látka (MS: $m/e=443,4$ ($M+H^+$)).

d) (RS)-[1-(4-Benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin

Podle postupu z příkladu 40b byl (RS)-N-[1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-3-fenylpropionamid (450 mg) redukován pomocí LiAlH_4 , čímž se získal (RS)-[1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin jako bílá tuhá látka (260 mg, 60 %, MS:m/e=429,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

e) (RS)-4-[3,3-Dimethyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol

Podle postupu z příkladu 22b byl (RS)-[1-(4-benzyloxyfenyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]-(3-fenylpropyl)amin (200mg) hydrogenován, čímž se získal (RS)-4-[3,3-dimethyl-4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol (125 mg, 79 %) jako bílá tuhá látka (MS:m/e=339,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 83

4-[4-(4-Fenylbutylamino)piperidin-1-yl]fenol

a) N-[1-(4-Benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-4-fenylbutyramid

Podle postupu z příkladu 79c byly 4-fenylbutyrová kyselina (261 mg) a 1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-ylamin (450 mg) převedeny na N-[1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-4-fenylbutyramid (520 mg, 76 %), který byl získán jako bílé krystaly (MS:m/e=429,5 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

b) [1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-(4-fenylbutyl)amin

Podle postupu z příkladu 40b byl N-[1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-4-fenylbutyramid (450 mg) redukován pomocí LiAlH_4 , čímž se získal [1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-(4-fenylbutylamin) (75 mg, 17 %) jako světležlutá tuhá látka (MS:m/e=415,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

c) 4-[4-(4-Fenylbutylamino)piperidin-1-yl]fenol

Podle postupu z příkladu 22b byl [1-(4-benzyloxy-fenyl)piperidin-4-yl]-(4-fenylbutyl)amin (60 mg) hydrogenován, čímž se získal 4-[4-(4-fenylbutylamino)piperidin-1-yl]fenol (34 mg, 72 %) jako bezbarvý olej, který ztuhl při stání. (MS:m/e=325,4 ($M+H^+$)).

Příklad 84

4-(4-Fenethylaminopiperidin-1-yl)fenol

a) 1-(4-Benzyloxyfenyl)piperidin-4-onoxim

Podle postupu z příkladu 79a byl 1-(4-benzyloxyfenyl)-piperidin-4-onoxim připraven z 1-(p-benzyloxyfenyl)-4-piperidinonu (9,1 g) (připraveného podle postupu uvedeného v Scherer T. a j., Recl.Trav.Chim. Pays-Bas (1993), 112(10), 535-48). Byl získán jako bílá tuhá látka (9,16 g, 96 %, MS:m/e=296 (M^+)).

b) 1-(4-Benzyloxyfenyl)piperidin-4-ylamin

Podle postupu z příkladu 79b byl 1-(4-benzyloxyfenyl)-piperidin-4-onoxim (8,16 g) redukován na 1-(4-benzyloxyfenyl)-piperidin-4-ylamin, který byl získán jako světlehnědá tuhá látka (4,31 g, MS:m/e=283,1 ($M+H^+$)).

c) N-[1-(4-Benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-2-fenylacetamid

Podle postupu z příkladu 79c byly 4-fenylactová kyselina (338 mg) a 1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-ylamin (700 mg) převedeny na N-[1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-4-fenylacetamid (487 mg, 49 %), který byl získán jako bílé krystaly (MS:m/e=401,4 ($M+H^+$)).

d) [1-(4-Benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]fenethylamin

Podle postupu z příkladu 40b byl N-[1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]-2-fenylacetamid (200 mg) redukován pomocí LiAlH_4 , čímž se získal [1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]fenethylamin (65 mg, 34 %) jako bílá tuhá látka. (MS:m/e=387,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

e) 4-(4-Fenethylaminopiperidin-1-yl)fenol

Podle postupu z příkladu 22b byl [1-(4-benzyloxyfenyl)piperidin-4-yl]fenethylamin (50 mg) hydrogenován, čímž se získal 4-(4-fenethylaminopiperidin-1-yl)fenol (22 mg, 57 %) jako světležlutý olej (MS:m/e=297,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 85

trans-4-[5-(3-Fenylpropylamino)-[1,3]dioxan-2-yl]fenol 1:1
but-2-endionové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 40b byl trans-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid (2,5 g, 7,5 mmol) redukován na trans-4-[5-(3-fenylpropylamino)-[1,3]dioxan-2-yl]fenol (470 mg, 20 %). Zpracování s fumarovou kyselinou (150 mg) v etheru poskytlo nadepsanou sloučeninu (160 mg, 73 %, MS:m/e=314,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Příklad 86

trans-N-[2-(4-Hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid a cis-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid

a) N-(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-3-fenylpropionamid

Byl proveden postup z příkladu 79c za použití 3-fenylpropionové kyseliny a serinolu. Na konci reakce byl DMF odpařen a ke zbytku byl přidán dichlormethan. Bílý krystalický materiál byl sloučen a poskytl čistý N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-3-fenylpropionamid jako bílou tuhou látku (56 %, MS: $m/e=224,2$ ($M+H^+$)).

b) trans-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid a cis-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid

Směs N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-3-fenylpropionamidu (1,7 g, 7,6 mmol), toluenu (70 ml), 4-hydroxybenzaldehydu (1,856 g, 15,2 mmol) a katalytického množství p-toluen-sulfonové kyseliny byla refluxována po dobu 3 hodin. Směs byla odpařena a ke zbytku byl přidán dichlormethan. Sraženina byla odfiltrována a rekrystalizována z horkého AcOEt (50 ml). Byly shromážděny světlehnědé vytvořené krystaly, čímž se získal trans-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid (1,41 g, MS: $m/e=328,2$ ($M\dot{H}^+$)). Filtrát byl koncentrován a ponechán přes noc při 4 °C. Byly shromážděny nově vytvořené krystaly, čímž se získal cis-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-[1,3]dioxan-5-yl]-3-fenylpropionamid (0,401 g, $m/e=326,4$ ($M-H^+$)).

28.09.99

- 65 -

Příklad A

Tabletová formulace (mokrý granule)

<u>Složky</u>	<u>mg/tableta</u>			
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. sloučenina vzorce I	5	25	100	500
2. laktos.bezv.DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4. mikrokrytalická celulosa	30	30	30	150
5. stearan hořečnatý	1	1	1	1
celkem	167	167	167	835

Výrobní postup

1. smíchat 1,2,3 a 4 a granulovat čistou vodou
2. vysušit granulát při teplotě 50 °C
3. nechat projít granulát vhodným rozmělnovacím zařízením
4. přidat 5 a míchat po dobu 3 minut, vylisovat na vhodném lisu

28.09.99

- 66 -

Příklad B

Formulace tobolek

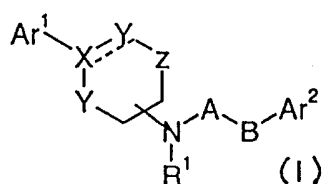
<u>Složky</u>	<u>5 mg</u>	<u>25 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>500 mg</u>
1. sloučenina vzorce I	5	25	100	500
2. vodná laktosa	159	123	148	---
3. kukuřičný škrob	25	35	40	70
4. talek	10	15	10	25
5. stearan hořečnatý	1	2	2	5
celkem	200	200	300	600

Výrobní postup

1. míchá se 1, 2 a 3 ve vhodném směšovači po dobu 30 minut
2. přidá se 4 a 5 a míchá se po dobu 3 minut
3. naplní se do vhodné tobolky
4. přidá se 5 a míchá se po dobu 3 minut, vylisuje se na vhodném lisu

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I



kde

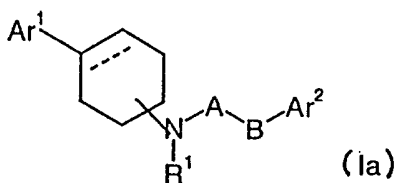
- Ar^1 je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný hydroxy, nižším alkoxy, nitro, amino nebo methansulfonamidem,
- Ar^2 je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo halogenem,
- X je C, CH, C(OH) nebo N,
- Y je $-CH_2-$, CH nebo O,
- Z je $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ nebo $-C(CH_3)_2-$,
- R^1 je vodík, nižší alkyl nebo acetyl,
- A je C=O nebo $-(CHR^2)_n-$, přičemž R^2 je vodík, nižší alkyl nebo hydroxy nižší alkyl,
- B je $-(CH_2)_n-$, O, $-CH(OH)(CH_2)_n-$, $-CH(CH_2OH)(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nCH(OH)-$ nebo $-CH(CH_2OH)-$,

--- může být vazba a

n je 0 až 4

a jejích farmaceuticky akceptovatelných adičních solí s kyselinou pro výrobu léčiv, která představují terapeutické indikace pro specifické blokátory NMDA receptorového subtypu.

2. Použití sloučeniny vzorce Ia podle nároku 1



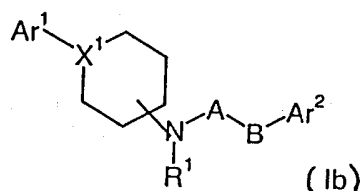
kde Ar^1 , Ar^2 , A, B, R^1 a přerušovaná čára mají významy uvedené v nároku 1.

3. Použití sloučeniny podle nároku 2, kterou je

trans-4-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol,
 trans-4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol,
 trans-4-[4-[ethyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenol,
 trans-4-[4-(4-fenylbutylamino)cyklohexyl]fenol,
 trans-4-[4-[3-(4-fluorfenyl)propylamino]cyklohexyl]fenol,
 trans-4-(4-[3-(4-fluorfenyl)propyl]methylamino]cyklohexyl)-
 fenol,
 trans-4-[4-[methyl-(2-p-tolyloxyethyl)amino]cyklohexyl]fenol,
 (RS-4-[trans-4-(1-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-
 fenol,
 (RS)-4-[trans-4-(2-hydroxymethyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-
 fenol, nebo
 trans-N-(4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]fenyl)-
 methansulfonamid.

28.09.99

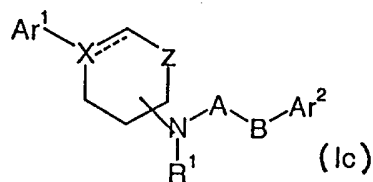
4. Použití sloučeniny vzorce Ib podle nároku 1



kde Ar^1 , Ar^2 , A, B a R^1 mají významy uvedené v nároku 1 a X^1 je $-C(OH)-$ nebo N.

5. Použití sloučeniny podle nároku 4, kterou je
cis-4-[1-hydroxy-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]fenol,
4-[4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]piperidin-1-yl]fenol nebo
4-[4-(3-fenylpropylamino)piperidin-1-yl]fenol.

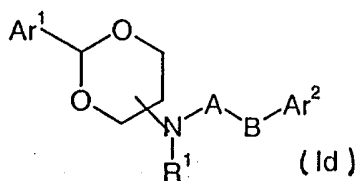
6. Použití sloučeniny vzorce Ic podle nároku 1



kde Ar^1 , Ar^2 , A, B, R^1 , přerušovaná čára a X mají významy uvedené v nároku 1 a Z je $-CH(CH_3)-$ nebo $-C(CH_3)_2-$.

7. Použití sloučeniny podle nároku 6, kterou je
(1RS,3RS,4RS)-4-[3-methyl-4-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-
cyklohexyl]fenol.

8. Použití sloučeniny vzorce Id podle nároku 1



kde Ar^1 , Ar^2 , A, B a R^1 mají významy uvedené v nároku 1.

9. Použití sloučeniny podle nároku 8, kterou je trans-4-[5-(3-fenylpropylamino)-[1,3]dioxan-2-yl]fenol.

10. Léčivo vyznačené tím, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 nebo jejich farmaceuticky akceptovatelnou sůl a inertní nosič pro terapeutické indikace pro specifické blokátory NMDA receptorového subtypu.

11. Léčivo podle nároku 10 vyznačené tím, že působí na akutní formy neurodegenerace vyvolané například mrtvicí a mozkovým traumatem a chronické formy neurodegenerace jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, ALS (amyotrofická laterální skleróza) a neurodegenerace spojená s bakteriální sklerózou a neurodegenerace vyvolané bakteriálními nebo virovými infekcemi.

Zastupuje: JUDr. Ing. Milan Hořejš