

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1250**
(22) Přihlášeno: **06.04.2000**
(30) Právo přednosti: **07.04.1999 DE 1999/9915601**
(40) Zveřejněno: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)
(47) Uděleno: **23.07.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.09.2008**
(Věstník č. 36/2008)

(11) Číslo dokumentu:

299 556

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/20	(2006.01)
C07C 215/70	(2006.01)
C07D 333/20	(2006.01)
A61K 31/133	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01)
A61P 1/08	(2006.01)
A61P 1/12	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 9/06	(2006.01)
A61P 13/10	(2006.01)
A61P 15/08	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)
A61P 23/02	(2006.01)
A61P 25/20	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)
A61P 25/26	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 25/32	(2006.01)
A61P 25/36	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2000-1251; GB 657 301; JP 8 198 823; GB 8 111 659; GB 815 217.

(73) Majitel patentu:

GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE

(72) Původce:

Sundermann Bernd Dr., Aachen, DE
Hennies Hagen-Heinrich Dr., Simmerath, DE
Kögel Babette-Yvonne Dr., Langerwehe-Hamich, DE
Buschmann Helmut Dr., Aachen, DE

(74) Zástupce:

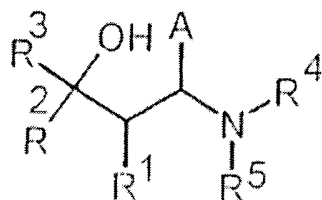
JUDr. Miloš Všečetka, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

(57) Anotace:

Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu obecného vzorce I, způsob jejich výroby, jejich použití pro výrobu léčiv pro ošetření kardiovaskulárních onemocnění, močové inkontinence, zánětů, závislosti na alkoholu, drogách nebo medikamentech.



(I)

CZ 299556 B6

Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 3-amino-3-arylpropan-1-olu, způsobu jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití pro výrobu léčiv.

10

Dosavadní stav techniky

Ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů má v medicíně veliký význam, neboť bolest patří k základním symptomům v klinické medicíně. V současné době existuje celosvětová
15 potřeba přídavné, ne výlučně opoidní, ale dobře účinné terapie bolestivých stavů. Velká poptávka po cílově orientovaném ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů, orientované na pacienty, přičemž pod tím se rozumí úspěšné a ke spokojenosti pacientů vedoucí ošetření, je dokumentována ve velkém počtu vědeckých prací, které se v poslední době objevily v oblasti užívaných analgetik, jakož i v oblasti základního výzkumu pro nocicepci.

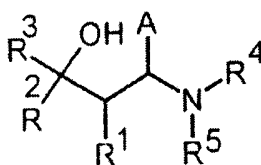
20

Klasické opioidy, jako je například morfin, jsou při terapii silnějších až nejsilnějších bolestí dobře účinné. Jejich použití je však omezené tím, že vyvolávají řadu známých vedlejších účinků, například dýchací potíže, zvracení, zácpu, obštipaci, žádosťivost, závislost a vznik tolerance. Mohou se tedy podávat po delší časové období nebo ve větších dávkách pouze za zvláštních bezpečnostních opatření, jako jsou speciální předpisy (Goodman, Gilman, „The Pharmacological
25 Basis of Therapeutics“, Pergaman Press, New York (1990)). Kromě toho jsou při některých bolestivých stavech, obzvláště při neuropatických bolestech, méně účinné.

Úkolem předloženého vynálezu je objevení nové strukturní třídy analgeticky účinných substancí, které by byly vhodné k aplikaci při bolestech. Dalším úkolem předloženého vynálezu je nalezení účinných látek, které by byly vhodné také pro použití jako lokální anestetika a/nebo antiarytmika a/nebo antiemetika, a/nebo nootropika (neurotropika) a/nebo pro ošetření/terapii kardiovaskulárních onemocnění a/nebo močové inkontinence a/nebo průjmů a/nebo svědění a/nebo závislosti na
35 alkoholu a/nebo drogách a/nebo léčivech a nebo zánětlivých onemocnění. Zpravidla jsou vhodné tyto látky také pro ošetření depresí a/nebo zvýšení vigilance a/nebo zvýšení libida.

Podstata vynálezu

40 Předmětem předloženého vynálezu jsou deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu obecného vzorce I



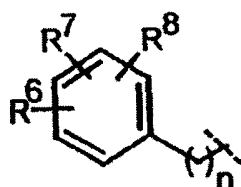
(I),

45 ve kterém

R¹ a R² značí vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, který může být také fenylsubstituovaný,

R^3 značí alkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 , nebo substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII



(XII),

R^4 a R^5 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu, nebo

R^4 a R^5 tvoří dohromady $(CH_2)_{3-6}$ -kruh nebo $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -kruh,

R^6 až R^8 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, skupinu OR^{14} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{14} , skupinu SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo skupinu $COOR^{14}$ nebo $CONR^{15}R^{16}$, nebo

R^6 a R^7 tvoří dohromady OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ nebo $(CH_2)_4$ -kruh, přičemž

R^{14} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenethylovou skupinu,

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

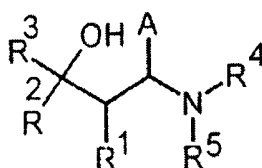
A značí arylovou skupinu, která má popřípadě v kruhovém systému heteroatomy a/nebo může být substituovaná zbytky R^9 až R^{13} , přičemž

R^9 až R^{13} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR^{14} , SR^{14} , trifluormethoxyskupinu, skupinu SR^{14} , alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu a kyanoskupinu,

a jejich diastereomery nebo enantiomery ve formě svých bází nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, přičemž je vyloučený 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethylcyklohexanol, jeho diastereomery a jeho enantiomery ve formě svých bází a jeho reakční produkt s methyljodidem, jakož i způsob jeho výroby a jeho použití jako léčiva.

Bylo zjištěno, že třída sloučenin obecného vzorce I se vyznačuje výrazným analgetickým účinkem. Kromě toho vykazují sloučeniny obecného vzorce I značnou afinitu k vazebným místům 2 sodíkových kanálů (BTX-vazba) a k benzothioazepinovým a k fenylalkylaminovým vazebným místům L-typu vápníkových kanálů (diltiazem- a verapamil-vazba) a inhibují synaptosomální zpětné přijímání noradrenalinu (inhibice NA-uptake). Tím je vhodná třída sloučenin obecného vzorce I také pro výrobu lokálních anestetik a/nebo antiarytmik a/nebo antiemetik a/nebo nootropik (neurotropika) a/nebo pro výrobu léčiv pro ošetření/terapii kardiovaskulárních onemocnění a/nebo močové inkontinence a/nebo průjmů a/nebo svědění a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo drogách a/nebo léčivech a nebo zánětlivých onemocnění. Zpravidla je vhodná třída sloučenin obecného vzorce I také pro ošetření depresí a/nebo zvýšení vigillance a/nebo zvýšení libida.

Vynález se tedy týká substituovaných 3-amino-3-aryl-propan-1-olů obecného vzorce I



(I),

ve kterém mají zbytky R^1 až R^5 a A výše uvedený význam

a odpovídajících diastereomerů nebo enantiomerů ve formě jejich bází nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, přičemž je vyloučený 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, jeho diastereomery a jeho enantiomery ve formě jejich bází a jeho reakční produkt s methyljodidem.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, obzvláště $(CH_2)_4$ -kruh, který může být popřípadě fenylsubstituovaný a

R^3 až R^5 , A a X mají výše uvedený význam,

nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a A mají výše uvedený význam,

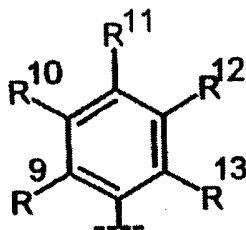
nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a A mají výše uvedený význam,

nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

A značí substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce XI



(XI),

5 ve kterém R^9 až R^{13} mají výše uvedený význam,

R^{14} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu,

a R^1 až R^5 mají výše uvedený význam,

10

nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, obzvláště $(CH_2)_4$ -kruh, který může být popřípadě fenylysubstituovaný,

15

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R^4 , R^5 a A mají výše uvedený význam,

20

nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, obzvláště $(CH_2)_4$ -kruh, který může být popřípadě fenylysubstituovaný,

25

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

30

R^4 , R^5 a A mají výše uvedený význam,

nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

35

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, který je popřípadě fenylysubstituovaný,

A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou thiofenovou nebo zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou furanovou skupinu,

40

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

45 R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,

- nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- 5 R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, který je popřípadě fenylsubstituovaný,
- A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou thiofenovou nebo zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou furanovou skupinu,
- 10 R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a
- 15 R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,
- nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- 20 R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,
- A značí zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou thiofenovou skupinu,
- R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a
- 25 R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,
- 30 A značí zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou thiofenovou skupinu,
- R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a
- 35 R^4 a R^5 mají i výše uvedený význam,
- 40 nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,
- 45 A značí zbytky R^9 až R^{13} substituovanou nebo nesubstituovanou furanovou skupinu,
- R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a
- 50 R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,
- 55 nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R¹ a R² tvoří dohromady (CH₂)₄-kruh,

A značí zbytky R⁹ až R¹³ substituovanou nebo nesubstituovanou furanovou skupinu,

R³ značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R⁴ a R⁵ mají výše uvedený význam.

K dalším výhodným sloučeninám se počítá:

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

3-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxyfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(4-chlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-p-tolylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(3-chlorfenyl)-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(4-dimethylaminofenyl)-2-[dimethylaminofenyl-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol; hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-furan-3-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-butyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol

a odpovídající hydrochlorid,

1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

(+)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a hydrochlorid,

(-)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-2-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-[dimethylamino-(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(4-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

- 1-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(2-chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 5 1-(4-terc-butylobenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(2-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 10 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(3-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(2,4-dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 15 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-fenoxyfenyl)-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-methoxyfenyl)-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 20 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-[2-chlorfenyl]dimethylaminomethyl]-1-naftalen-2-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-benzyl-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 25 2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenethylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-benzyl-2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 30 1-(2,4-dichlorfenyl)-2-(3-dimethylaminomethyl)-1-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-benzyl-2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-benzyl-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(4-terc-butylobenzyl)-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 35 2-[dimethylamino-(4-fluorfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-(dimethylaminofenylmethyl)bicyklohexan-1-ol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 40 1-(2,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 1-(4-terc-butylobenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-fenethyl-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
- 45 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

- 1-(2,5-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(3,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 5 1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,3-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 10 1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-difenylpentan-3-ol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2-chlorbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 15 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 20 4-{dimethylamino[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-cyklohexyl]methyl} benzonitril a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fenylpropyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 25 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 methyl-4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxy-cyklohexyl]benzoát a odpovídající hydrochlorid,
 30 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-bromfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-1-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 35 1-benzyl-2-(dimethylaminonaftalen-2-ylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 40 3-(4-terc-butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-ol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenethylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid a
 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiofen-2-yl-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid.
 45

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I jako diastereo-
 mery nebo enantiomery ve formě svých bází nebo solí s fyziologickými kyselinami.

Při obzvláštní formě provedení vynálezu se použijí sloučeniny podle předloženého vynálezu za zahrnutí vyloučených sloučenin jako směs enantiomerů jako účinná látka v léčivu v neekvimolárních množstvích, přičemž podíl jednoho enantiomerů ve směsi enantiomerů činí výhodně 5 až 45 % hmotnostních, přičemž léčivo může popřípadě obsahovat další účinné látky.

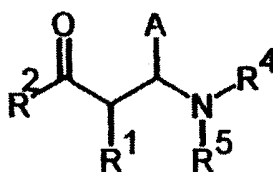
Výraz „alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy“ značí v rámci předloženého vynálezu přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést metylovou, ethylovou, propylovou, izopropylovou, n-butylovou, sek-butylovou, terc-butylovou, n-pentylovou, neopentylovou a n-hexylovou skupinu.

Výraz „cykloalkylová skupina se 3 až 6 uhlíkovými atomy“ značí v rámci předloženého vynálezu nasycený cyklický uhlovodíkový zbytek nebo přímé nebo rozvětvené alkylové zbytky, které nasycené cyklické uhlovodíkové zbytky obsahují, s celkem 3 až 7 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést cyklopropylovou, cyklopropylmetylovou, metylcyklopropylovou, cyklobutylovou, 1-cyklopropylethylovou, 2-cyklopropylethylovou, cyklopentylovou, cyklopentylmetylovou nebo cyklohexylovou skupinu.

Výraz „arylová skupina“ značí v rámci předloženého vynálezu popřípadě jednou nebo vícekrát substituované, výhodně aromatické kruhové systémy, které mohou popřípadě obsahovat v kruhovém systému heteroatomy. Výhodně jsou arylové skupiny jednou nebo vícekrát substituované zbytky R^9 až R^{13} . Výhodně pětičlenné nebo šestičlenné nenasycené, popřípadě s dalšími kruhy kondenzované, popřípadě jednou nebo vícekrát substituované heterocyklické sloučeniny, mohou obsahovat v kruhovém systému jeden nebo dva heteroatomy, jako je dusík, kyslík a/nebo síra.

Například je možno uvést ze skupiny heteroarylových sloučenin furan, thiofen, pyrrol, pyridin, pyrimidin, chinolin, izochinolin, ftalazin nebo chinazolin.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, s výjimkou 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanolu, jeho diastereomerů a jeho enantiomerů, jehož podstata spočívá v tom, že se nechají reagovat Mannichovy báze obecného vzorce II



(II),

s vhodným nukleofilem, výhodně organokovovou sloučeninou vzorce



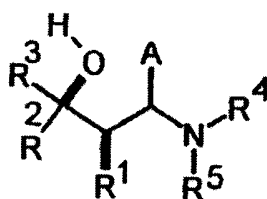
ve kterém Y značí MgCl, MgBr, MgI nebo Li,

při teplotě v rozmezí -70 až 110 °C.

Reakce Mannichovy báze obecného vzorce II s Grignardovou sloučeninou R^3Y , ve které Y značí MgCl, MgBr nebo MgI, nebo s organolithnou sloučeninou R^3Li se může provádět v alifatickém etheru, například diethyletheru a/nebo tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například hexanu nebo toluenu, nebo ve směsích z uhlovodíků a alifatických etherů, při teplotě v rozmezí -70 až 110 °C. Příprava Grignardovy sloučeniny R^3Y se může provádět za přídavku nebo bez přídavku pomocného činidla, výhodně 1,2-dibrommethanu. Alternativně se mohou aromatické Grignardovy slou-

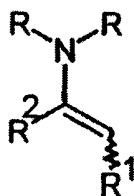
činy R^3Y získat reakcí aromatického jodidu R^3J s organohorečnatou sloučeninou, například izopropylmagneziumpchloridem nebo diizopropylmagneziem, výměnou jod–hořčík. Organolithné sloučeniny R^3Li se dají získat z organohalogenových sloučenin R^3Z , ve kterých Z značí atom chloru, bromu nebo jodu, reakcí s například roztokem butyllithium/hexan za výměny halogen–lithium.

Při reakci Mannichovy báze obecného vzorce II s organokovovou sloučeninou R^3Y se získá v závislosti na reakčních podmínkách výhodně terciární alkohol s relativní konfigurací obecného vzorce Ia, ve kterém je aminoarylmethylová skupina uspořádána v poloze cis k hydroxyskupině, když R^1 a R^2 tvoří kruhový systém. U systémů s otevřeným řetězcem se dosáhne analogické relativní stereochemie, která je specifikována jako anti. Sloučeniny obecného vzorce Ia se dají získat diastereomerně čisté dělením pomocí sloupcové chromatografie nebo krystalizace, také svých solí, například hydrochloridů.

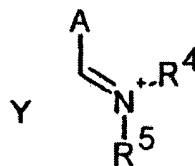


(Ia),

Mannichovy báze obecného vzorce II se dají získat reakcí enaminů obecného vzorce III s iminiovou solí obecného vzorce IV, ve kterém Y značí například Cl^- , $AlCl_4^-$, Br^- nebo I^- ,

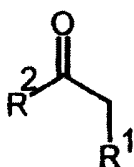


(III),

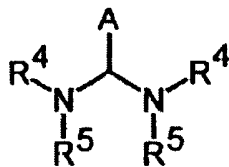


(IV),

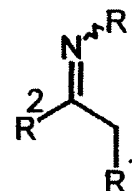
Enaminy se vyrobí pomocí způsobů známých z literatury z ketonů obecného vzorce V a sekundárních aminů, například dimethylaminu, pyrrolidinu, piperidinu nebo morfolinu (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49 až 53). Iminiové soli se vyrobí pomocí způsobů známých z literatury reakcí aminalů obecného vzorce VI s chloridy kyselin, například acetylchloridem nebo thionylchloridem (Houben–Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925 až 1929)



(V),



(VI),



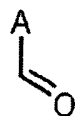
(VII),

Iminiové soli obecného vzorce IV se při tom nemusí izolovat, ale mohou se vyrábět in situ a nechat se reagovat s enaminy obecného vzorce III na Mannichovy báze obecného vzorce II

(Angew. Chem. 106 (1994) 2531 až 2533). Na základě enamin–imin–tautomerie, analogické keto–enol–tautomerii, jsou použitelné namísto enamínů obecného vzorce III také iminy obecného vzorce VII. Alternativně se mohou nechat reagovat ketony obecného vzorce V také přímo s iminiovými solemi obecného vzorce IV.

5

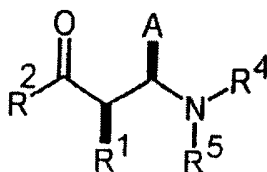
Mannichovy báze obecného vzorce II se mohou ale také přímo vyrobit reakcí enamínů obecného vzorce III s aromatickým aldehydem obecného vzorce VIII a sekundárním aminem HNR^4R^5 , také ve formě korespondujícího hydrochloridu $\text{HNR}^4\text{R}^5\cdot\text{HCl}$, za přítomnosti triethylaminu, chlortrimethylsilanu a jodidu sodného (Synlett (1997) 974 až 976).



(VIII),

10

Mannichovy báze obecného vzorce II se získají výše popsáním způsobem v závislosti na reakčních podmínkách výhodně s relativní konfigurací vzorce IIa, ve kterém je uspořádána aminoskupina v poloze anti k R^1 . Sloučeniny obecného vzorce IIa se dají získat diastereomerně čisté krystalizací, také svých solí, například hydrochloridu, nebo chromatografickým dělením.

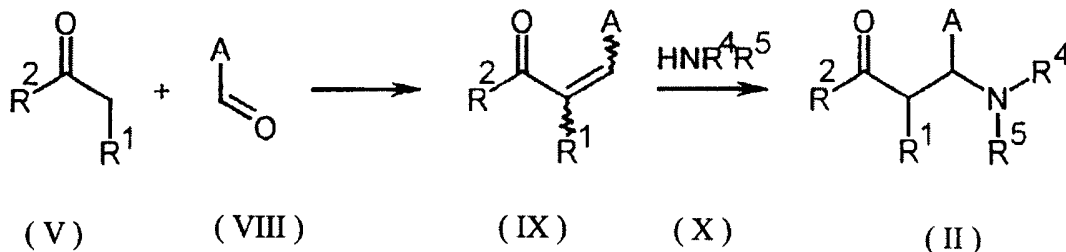


(IIa),

15

Méně stereoselektivně probíhá naproti tomu získávání Mannichových bází obecného vzorce II 1,4–adici sekundárních aminů obecného vzorce X na enony obecného vzorce IX, které se získají z aldolové kondenzace ketonů obecného vzorce V s aromatickými aldehydy obecného vzorce VIII (US–P 4 017 637). Tento pracovní postup je tedy vhodný pro získání jiných možných stereoizomerů.

20



Významy zbytků R^1 až R^5 , popřípadě A, odpovídají významům uváděným u vzorce I.

Když se pro získání enamínů obecného vzorce III nebo iminů obecného vzorce VII použijí chirální aminy, tak je možno v následující Mannichově reakci získat enantiomerně bohaté až enantiomerně čisté Mannichovy báze obecného vzorce II (Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, E21b (1995) 1925 až 1929).

25

3–Amino–3–arylpropan–1–olové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3 obsahuje fenolický substituent, se dají vyrobit například z odpovídajících methyletherových derivátů s diizobutyl-

30

aluminiumhydridem v aromatickém uhlovodíku, například toluenu, při teplotě v rozmezí 60 až 130 °C (Synthesis (1975) 617 až 630).

5 Sloučeniny obecného vzorce I se dají známým způsobem převést na své soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina mandlová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina glutamová a/nebo kyselina asparagová. Výhodně se tvorba solí provádí v rozpouštědle, například diethyletheru, diizopropyletheru, alkylesterech kyseliny octové, 10 acetonu a/nebo 2-butanonu. Pro výrobu hydrochloridu je kromě toho vhodný trimethylchlorsilan ve vodném roztoku.

Látky odpovídající obecnému vzorci I jsou toxikologicky neškodné, takže jsou vhodné jako farmaceutické účinné látky v léčivech. Dalším předmětem předloženého vynálezu tedy jsou léčiva, 15 obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I jako účinnou látku. Léčiva podle předloženého vynálezu jsou obzvláště vhodná jako analgetika.

Biochemické zkoušky ukázaly, že látky podle předloženého vynálezu obecného vzorce I vykazují vedle svého analgetického účinku také význačnou aktivitu k vazebnému místu 2 sodíkového 20 kanálu (BTX-vazba), k benzothiazepinovému a fenylalkylaminovému vazebnému místu L-typu vápníkového kanálu (diltiazem- a verapamil-vazba) a inhibují synaptosomální zpětné přijímání noradrenalinu (inhibice NA-uptake). Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou tedy obzvláště vhodné vedle použití jako lokálních anestetika a/nebo antiarytmika a/nebo antiemetika a/nebo nootropika (neurotropika) a/nebo pro ošetření/terapii kardiovaskulárních onemocnění 25 a/nebo močové inkontinence a/nebo průjmů a/nebo svědění a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo drogách a/nebo léčivech a nebo zánětlivých onemocnění. Zpravidla jsou vhodné sloučeniny obecného vzorce I také pro ošetření depresí a/nebo zvýšení vigilance a/nebo zvýšení libida..

Analgetika podle předloženého vynálezu obsahují vedle alespoň jednoho derivátu 3-amino-3- 30 arylpropan-1-olu obecného vzorce I nosiče, plnidla, rozpouštědla, zředovací činidla, barviva a/nebo pojiva. Volba pomocných látek, jakož i jejich použítá množství, závisí na tom, zda se má léčivo aplikovat orálně, intravenózně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranasálně, buálně nebo místně, například na infekce na kůži, sliznici a do očí. Pro orální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, kapek, šťáv a sirupů, pro parenterální, 35 topickou a inhalativní aplikaci jsou vhodné roztoky, suspenze, lehce rekonstituovatelné suché přípravky, jakož i spreje. Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I v depotu, v rozpuštěné formě nebo v náplastech, popřípadě za přídavku prostředků podporujících penetraci kůží, jsou vhodné perkutánní aplikační přípravky. Orálně nebo perkutánně aplikovatelné formy přípravků mohou uvolňovat sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu 40 protrahovaně.

Množství účinné látky, aplikované u pacientů, kolísá v závislosti na hmotnosti pacienta, na aplikační formě, indikaci a tíži onemocnění. Obvykle se aplikuje 0,5 až 500 mg/kg alespoň jednoho 45 derivátu 3-amino-3-arylpropan-1-olu obecného vzorce I.

Farmakologické zkoušky

Zkouška analgesie Writhingovým testem na myších

50 Analgetická účinnost sloučenin podle předloženého vynálezu se zkouší fenylchinsonem indukovaným Writhing-testem na myších, modifikovaným podle I. C. Hendershota a J. Forsaitha v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 až 240 (1959). K tomu se použijí samci myši NMRI o hmotnosti v rozmezí 25 až 30 g. Vždy 10 zvířat dostane pro dávku substance 10 minut po intravenózním podání sloučeniny podle předloženého vynálezu pro myš 0,3 ml 0,02% vodného roztoku 55 fenylchinsonu (fenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za přídavku 5 %

- ethylalkoholu a udržování ve vodní lázni při teplotě 45 °C), aplikováno intraperitoneálně. Potom se zvířata umístí jednotlivě do pozorovacích klecí. Za pomoci tlačítkového počítadla se 5 až 20 minut po podání fenylchinonu zjišťuje počet bolestí indukovaných natahovacích pohybů (Writhingova reakce = protlačení těla s vyloučením vedlejších extrémů). Jako kontrola se používají zvířata, která dostanou pouze fyziologický roztok chloridu sodného. Všechny substance se testují ve standardních dávkách 10 mg/kg. Procentuální inhibice Writhingovy reakce substancí se vypočte podle následujícího vzorce:

$$\% \text{ inhibice} = 100 - \frac{\text{Writhingova reakce ošetřených zvířat}}{\text{Writhingova reakce kontrolních zvířat}} \cdot 100$$

- Ze snížení Writhingovy reakce, závislého na dávce, ve srovnání s paralelně zkoušenými myšmi, kterým byl aplikován pouze fenylchinolin, byly vypočteny pomocí regresní analýzy (vyhodnocovací program Martens EDV-service, Eckental) pro některé látky hodnoty ED_{50} s 95% oblastí důvěry Writhingovy reakce.

- Všechny zkoumané sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazovaly význačný analgetický účinek. Získané výsledky jsou shrnuté v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Zkouška analgesie Writhingovým testem na myších

Příklad	inhibice Writhingovy reakce při 10 mg/kg intravenosně	Příklad	inhibice Writhingovy reakce při 10 mg/kg intravenosně
1	85	29	96
2	88	30	85
3	83	31	76
4	75	32	100
5	100	33	84
6	83	34	99
7	85	35	81
8	81	36	100
9	73	37	93
10	97	38	85
11	99	39	94
12	95	40	72
13	100	41	88
14	70	42	76
15	73	43	80
16	75	44	100
17	100	45	82
18	100	46	68
+19	74	47	89
-19	88	48	94
20	96	49	100
21	97	50	85
22	68	51	99
23	100	52	70
24	97	53	90
25	100	54	98
26	94	55	92
27	82	56	94
28	100	57	84

Tabulka 1 - pokračování

Příklad	inhibice Writhingovy reakce při 10 mg/kg intravenosně
58	98
59	59
60	63
61	90
62	94
63	86
64	88
65	76
66	91
67	84
68	55
69	45
70	98
71	55
72	89
73	75
74	37
75	57
76	60
77	54
78	73
79	71
80	61
81	75
82	100

Biochemické zkoušky

Zkoušky na inhibici zpětného přijímání noradrenalinu

5

Aby se mohla provést tato in vitro studie, izolují se čerstvé synaptosomy z krysích mozkových oblastí. Jedná se o použití takzvané „P₂“-frakce, která se připravuje podle Graye a Whittakera (E.G. Gray a V.P. Whittaker (1962), J. Anat. 76. 79 až 88). Pro NA-uptake se tyto vaskulární částice izolují z hypothalamu mozku samčích krys.

10

Byla zjištěna následující data pro NA-transportér:

NA-uptake : $K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu M$

15

(N = 4, což znamená střední hodnotu $\pm$ SEM ze 4 nezávislých pokusných řad, které byly prováděny ve trojnásobných paralelních pokusech).

Detailní popis metody je popsán v literatuře (M.CH. Frink, H.-H. Hennies, V. Engelberger, M. Haurand a B. Wilffert (1996), *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029 až 1036).

20

Vazebné zkoušky na L-vápníkovém kanálu

Benzothiazepinové vazebné místo (diltiazem-vazba)

25

Biologický membránový materiál se izoluje z kůry mozkové krys. Jako ligand se použije [³H]-cis-(+)-diltiazem (5 nM ve vsázce). Inkubace probíhá po dobu 20 minut při teplotě 25 °C. Jako nespecifická vazba je definována taková radioaktivita, která je změřena za přítomnosti ($\pm$)-diltiazemu (10^{-6} M ve vsázce). Nenavázaný podíl radioaktivních ligandů se po ukončení inkubace oddělí pomocí filtračního procesu přes Whatman Glasfiber GF/B-membrány. Membrány se potom po promývacím procesu změní na β -čítači. Metoda byla vypracována podle publikace Schoemakera a Langer (H. Schoemaker a S. Z. Langer (1985), *Eur. J. Pharmacol.* 111. 273 až 277). Hodnota K_D pro tato vysoce afíní vazebná místa byla stanovena na $4,10 \pm 0,75$ nM (N = 3, což znamená střední hodnotu $\pm$ SEM ze tří nezávislých řad pokusů, které byly prováděny ve trojnásobně paralelních pokusech).

35

Fenylalkylaminové vazebné místo (verapamil-vazba)

Biologický materiál (iontový kanál-částice) byl vyroben podle publikace Reynoldse, Goulda a Snyder (I.J. Reynolds, R.J. Gould a S.H. Snyder (1983), *J. Pharmacol.* 95, 319 až 321).

40

Jako radioligand byl použit N-methyl-[³H]-verapamil (2 nM ve vsázce). Jako nespecifická vazba je definována taková radioaktivita, která se zjistí za přítomnosti neradioaktivního verapamilu (10^{-6} M ve vsázce). Inkubace se provádí při teplotě 25 °C po dobu 45 minut. Potom se provede filtrace přes filtr Whatman GF/B a následující promytí. Stanovení radioaktivity, zbylé na filtru (vazba iontového kanálu), se provádí pomocí β -čítače.

45

Hodnota K_D pro toto vazebné místo byla zjištěna 138,6 nM (N = 2, což znamená střední hodnotu ze 2 nezávislých řad pokusů, které byly prováděny ve trojnásobných paralelních pokusech).

50

Vazebné zkoušky na sodíkovém kanálu

Vazebné místo 2 (BTX-vazba)

55

Vazebné místo 2 sodíkového kanálu je takzvané batrachotoxin-(BTX) vazebné místo. Jako ligand se použije [³H]-batrachotoxinin A20 α -benzoát (10 nM ve vsázce). Tyto iontový kanál-

částice (synaptosomy) byly obohaceny z krysí kůry mozkové podle Graye a Whittakera (E. G. Gray a V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79 až 88). Jako nespecifická vazba je definována taková radioaktivita, která je změřena za přítomnosti veratridinu (0,3 mM ve vsázce). Inkubace se provádí při teplotě 37 °C po dobu 120 minut. Podmínky pokusu jsou dodržovány podle publikace Pauwelse, Leysena a Ladurona (P. J. Pauwels, J. E. Leysen a P. M. Laduron (1986), Eur. J. Pharmacol. 124, 291 až 298).

Hodnota K_D pro toto vazebné místo je $24,63 \pm 1,56$ nM ($N = 3$, což znamená střední hodnotu $\pm$ SEM ze tří nezávislých řad pokusů, které byly prováděny ve trojnásobně paralelních pokusech).

Vyhodnocení

Vedle procentuální inhibice testovaných systémů při fixních koncentracích, testovaných substancí (NA-uptake: 1 μ M ve vsázce; iontový kanál – zkouška: 10 μ M ve vsázce), byly zkoušeny závislosti na dávce. Při tom se získají hodnoty IC_{50} , které se mohou přepočítat podle „Cheng–Prusoffovy rovnice“ (Y. C. Cheng a W. H. Prusoff (1973), Biochem. Pharmacol. 22, 3099 až 3108) na inhibiční konstanty (K_i). Hodnoty IC_{50} se získají pomocí počítačového programu „Figure P“ (Version 6.0, Biosoft, Cambridge, England). Hodnoty K_m se vypočtou podle Lineweavera a Burka (H. Lineweaver a D. Burk (1934), J. Am. Chem. Soc. 56, 658 až 666). Aby se hodnoty K_D znázornily, byl použit počítačový program „Ligand“ (Version 4, Biosoft, England).

Výsledky biochemických pokusů jsou shrnuty v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Biochemie

Příklad	NA-uptake- inhibice při 1 μM	verapamil- vazba při 10 μM	diltiazem- vazba při 10 μM	BTX- vazba při 10 μM
1	41	76	65	77
2	52	76	52	80
3	41	68	50	78
4	49	57	46	70
5	70	56	54	97
6	51	60	96	90
7	38	56	78	86
8	50	56	68	88
9	62		91	89
10	48	61	69	88
11	54	61	85	79
12	87	69	51	69
13	95		88	94
14	100		88	89
15	44	87	97	94
16	89	91	100	98
17	57	72	54	70
18	84	75	81	95
19	50	81		97
+19	62	82	85	92
-19	36	83	85	96
20	68		69	68
21	17	71	85	94
22	91	80	72	98
23	99		100	94
24	98		93	92
25	98		85	91
26	5		87	85
27	89		96	97
28	63		89	100

Tabulka 2 - pokračování

Příklad	NA-uptake- inhibice při 1 μM	verapamil- vazba při 10 μM	diltiazem- vazba při 10 μM	BTX- vazba při 10 μM
29	96		72	88
30	98		98	96
31	43		90	85
32	100		90	94
33	83		86	98
34	96		100	100
35	100		87	92
36	91			98
37	100		94	90
38	17		67	97
39	61		76	97
40	58		86	98
41	100		87	94
42	82		50	89
43	14		73	94
44	99		71	95
45	89		67	96
46	35		93	96
47	100		84	100
48	29		86	96
49	100		93	90
50	100		93	95
51	10		77	99
52	38		98	99
53	49		92	97
54	96		76	98
55	38		76	94
56	92		88	99
57	99		83	97
58	0		80	100

Tabulka 2 - pokračování

Příklad	NA-uptake- inhibice při 1 μ M	verapamil- vazba při 10 μ M	diltiazem- vazba při 10 μ M	BTX- vazba při 10 μ M
59	26		64	86
60	56		79	95
61	100		89	98
62	80		83	93
63	94		95	99
64	36		87	100
65	0		72	78
66	15		65	89
67	83		98	97
68	49		88	98
69	76		93	96
70	74		91	93
71	88		74	81
72	64		97	99
73	61		89	93
74	24		83	93
75	0		80	93
76	60		73	96
77	27		27	55
78	84		95	96
79	58		67	93
80	18		100	100
81	66		83	99
82	0		85	98

5

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle předloženého vynálezu, neome-
zují však nijak všeobecnou myšlenku vynálezu.

10

Výtěžky vyrobených sloučenin nejsou nijak optimalizovány.

Všechny teploty jsou nekorigované.

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii se používá silikagel Kieselgel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

5 Zkoušky chromatografií na tenké vrstvě se provádějí za pomoci hotových destiček HPTLC, Kieselgel 60 F 254, firmy E. Merck, Darmstadt.

Dělení racemátů se provádí na sloupci Chiracelu OD 250 x 4,6 mm s předsloupcem firmy Daicel.

10 Poměry mísení pohyblivé fáze pro všechny chromatografické zkoušky jsou uváděné vždy jako objem/objem.

Příklad 1

15 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

Benzylidendimethylamoniumchlorid

20 10 g (56 mmol) N,N,N',N'-tetramethyl-C-phenylmethandiaminu (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955), 1114 až 1116) se rozpustí ve 100 ml diethyletheru a na ledové lázni se ochladí na teplotu 0 °C, načež se pod dusíkovou atmosférou přikape 4,0 ml (56 mmol) acetylchloridu. Po prvních kapkách vypadne bílá sůl a teplota se poněkud zvýší. Po 15 hodinách při teplotě místnosti se směs
25 oddekantuje, pevná látka se třikrát promyje vždy 100 ml diethyletheru, pod dusíkovou atmosférou se přefiltruje přes fritu a za vakua olejové vývěvy se suší do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 7,7 g benzylidendimethylamoniumchloridu (80,9 % teorie).

Stupeň 2

30 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanon

7,1 ml (44 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu se rozpustí ve 45 ml dichlormethanu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí na lázni suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za
35 míchání se přidá 7,5 g (44 mmol) benzylidenamoniumchloridu ze stupně 1, reakční směs se v průběhu dvou až tří hodin zahřeje na teplotu -30 °C a při této teplotě se ponechá po dobu 15 hodin. Pro zpracování se přidá 60 ml polokoncentrované kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 5 minut. Při teplotě místnosti se směs promyje 50 ml diethyletheru, vodná fáze se smísí se 440 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) a rychle se třikrát extrahuje vždy 150 ml diethyletheru.
40 Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a odpaří se na rotační odparce bez přívodu tepla (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 10,1 g surové báze (99,5 % teorie). 9,81 g (42,4 mmol) surové báze se rozpustí v 83 ml 2-butanonu a postupně se přidá 0,76 ml (42,2 mmol) vody a 5,36 ml (42,4 mmol) chlortrimethylsilanu. Vsázka se ponechá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti, vysrážená pevná látka se odsaje, promyje se malým
45 množstvím diethyletheru a suší se za vakua olejové vývěvy do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 8,92 g hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu (78,6 % teorie).

Stupeň 3

50 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

1,08 g (44,5 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 5,57 ml (44,5 mmol) 3-bromanisolu, rozpuštěného ve 40 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční
55 směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě

místnosti. Z 11 g (41,1 mmol) hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, získaného podle stupně 2, se uvolní pomocí 100 ml vody a 10 ml hydroxidu sodného (32%) báze, třikrát se extrahuje vždy 100 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa).
 5 8,57 g (37 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 12,4 g surové báze (99 % teorie). Tato surová báze se rozpustí ve 125 ml 2-butanonu a postupně se přidá 0,33 ml (18,3 mmol) vody a 4,63 ml (36,5 mmol) chlortrimethylsilanu. Vsázka se ponechá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti, vysrážená pevná látka se odsaje, promyje se malým množstvím diethyletheru a usuší se za vakua olejové vývěvy do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 8,27 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanol, hydrochloridu (59,4 % teorie) s teplotou tání 227 až 229 °C.
 15

Příklad 2

20 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorfenyl)cyclonexanol, hydrochlorid

0,87 g (36,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 4,02 ml (36,0 mmol) 3-bromfluorbenzenu, rozpuštěného ve 30 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 7,0 g (30 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 9,27 g surové báze (93,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 6,04 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorfenyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (54,8 % teorie), který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.
 30

35

Příklad 3

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

40 0,87 g (36,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 3,8 ml (36,0 mmol) brombenzenu, rozpuštěného ve 30 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 7,0 g (30 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledovou lázní se přikape ke Grignardově vsázce a
 45 míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného za chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 8,99 g surové báze (96,0 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody
 50 ve 2-butanonu 6,85 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-fenyl-cyklohexanol, hydrochloridu (65,4 % teorie), který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.

Příklad 4

3-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol, hydrochlorid

5 Stupeň 1

(3-bromienoxy)trimethylsilan

10 Ke 49,3 g (0,285 mol) 3-bromfenolu se pod dusíkovou atmosférou přikape 23,4 g (0,145 mol) hexamethylsilazanu, roztok se pomalu zahřeje na teplotu 150 °C a míchá se po dobu jedné hodiny až do ukončení vývinu plynu. Pro čištění se reakční směs destiluje při 0,6 kPa, přičemž hlavní frakce vře při teplotě 79 °C. Tímto způsobem se získá 66,7 g (3-bromfenoxy)trimethylsilanu (95,5 % teorie).

15 Stupeň 2

3-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol, hydrochlorid

20 1,25 g (51,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 12,7 g (51,6 mmol) (3-bromfenoxy)trimethylsilanu ze stupně 1, rozpuštěného ve 30 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 10,0 g (43,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledovou lázní se přikape ke Grignardově vsázce a míchá se potom po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro 25 zpracování se přidá 150 ml kyseliny chlorovodíkové (1M), přičemž vzniknou dvě fáze a v acetonu rozpustná olejovitá látka. Vodná fáze a v acetonu rozpuštěná olejovitá látka se lehce zalkalizují hydrogenuhličitánem sodným (pH asi 8) a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 7,51 g surové báze, 30 která se dá na sloupec 5,5 x 50 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu 24 : 1, přičemž se získá 0,85 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, vysráží pomocí systému chlortrimethylsilan/voda ve 2-butanonu hydrochlorid. Z tohoto se pomocí 10 ml vody a hydrogenuhličitánu sodného uvolní báze (pH asi 8), třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí 35 bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 670 mg báze, která se dá na sloupec 3 x 17 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a n-hexanu 2 : 3, přičemž se získá 580 mg báze, ze které se získá s 0,16 ml kyseliny chlorovodíkové (32%) a 5 ml acetonu 0,53 g 3-[2-(dimethylamino- 40 fenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol, hydrochloridu (3,4 % teorie), který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.

Příklad 5

45 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxyfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,88 g (36,3 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 4,55 ml (36,3 mmol) 4-bromanisolu, rozpuštěného ve 30 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční 50 směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 7,0 g (30,3 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu (příklad 1, stupeň 2) se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje 55 vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 10,5 g

surové báze (102 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlor-trimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 4,24 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxy-fenyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (37,2 % teorie), který se při zahřátí od 150 °C rozkládá.

5

Příklad 6

1-(4-chlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

10 0,63 g (25,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 4,97 ml (25,9 mmol) 4-bromchlorbenzenu, rozpuštěného ve 30 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 5,0 g (21,6 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce
15 a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 7,24 g surové báze (97,4 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlor-
20 trimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 5,43 g 1-(4-chlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (66,0 % teorie), který se při zahřátí od 175 °C rozkládá.

Příklad 7

25

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,28 ml (20,7 mmol) 4-bromfluorbenzenu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční
30 směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 4,0 g (17,3 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje
35 vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,50 g surové báze (97,2 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlor-trimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 3,61 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorfenyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (57,4 % teorie), který se při zahřátí od 150 °C rozkládá.

40

Příklad 8

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-p-tolylcyklohexanol, hydrochlorid

45

0,50 g (20,7 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,55 ml (20,7 mmol) 4-bromtoluenu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě míst-
nosti. 4,0 g (17,3 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle pří-
kladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a
50 po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,35 g
55 surové báze (95,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí

chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,73 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-p-tolyl-cyklohexanol, hydrochloridu (27,8 % teorie) s teplotou tání 168 až 169 °C.

5 Příklad 9

1-(3-chlorfenyl)-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

10

C-(3-methoxyfenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin

18,3 ml (0,15 mol) 3-anisaldehydu se za míchání po dobu 5 hodin zahřívá na teplotu 50 °C, přidá se 58 ml (0,30 mol) roztoku dimethylaminu (40% ve vodě) a potom se dále míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 20 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného a pevný uhličitán draselný, až se dosáhne hodnoty pH asi 9. Potom se třikrát extrahuje vždy 200 ml ethylesteru kyseliny octové, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí uhličitanu draselného, přefiltrují a odpaří se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 27,0 g C-(3-methoxyfenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiaminu (86,3 % teorie).

20

Stupeň 2

(3-methoxybenzyliden)dimethylamoniumchlorid

25 30 g (144 mmol) C-(3-methoxyfenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiaminu ze stupně 1 se rozpustí ve 200 ml diethyletheru a v ledové lázni (methylalkohol/led) se ochladí na teplotu -10 °C. Pod dusíkovou atmosférou se přikape 10,3 ml (144 mmol) acetylchloridu, přičemž se vysráží bílá sůl a teplota se lehce zvýší. Po 15 hodinách při teplotě místnosti se směs oddekantuje, pevná látka se třikrát promyje vždy 100 ml diethyletheru, pod dusíkovou atmosférou se přefiltruje přes fritu a suší se za vakua olejové vývěvy do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 19,8 g (3-methoxybenzyliden)dimethylamoniumchloridu (68,8 % teorie).

30

Stupeň 3

35 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanon

15,3 ml (95 mmol) (1-pyrrolidino)-1-cyklohexenu se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom přidá 19 g (95 mmol) (3-methoxybenzyliden)dimethylamoniumchloridu ze stupně 2, reakční směs se zahřeje během 2 až 3 hodin na teplotu -30 °C a při této teplotě se ponechá po dobu 15 hodin. Pro zpracování se přidá 60 ml polokoncentrované kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 5 minut. Při teplotě místnosti se extrahuje 50 ml diethyletheru, vodná fáze se smísí se 100 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) a rychle se třikrát extrahuje vždy 200 ml diethyletheru. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce bez přívodu tepla (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 19,1 g surové báze (76,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 2, získá za použití směsi chlortrimethylsilan/voda ve 2 butanonu 18,0 g hydrochloridu 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu (63,7 % teorie) s teplotou tání 142 °C.

45

50 Stupeň 4

1-(3-chlorfenyl)-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-cyklohexanol, hydrochlorid

0,55 g (22,4 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,6 ml (22,4 mmol) 3-bromchlorbenzenu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční

55

směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Ze 6 g (20,1 mmol) hydrochloridu 2-[dimethyl-amino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle stupně 3, se pomocí 60 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 60 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce bez přívodu tepla (50 až 1 kPa). 4,9 g (18,7 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 6,51 g surové báze (100 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 5,0 g 1-(3-chlorfenyl)-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-cyklohexanol, hydrochloridu (70,1 % teorie) s teplotou tání 131 až 133 °C.

Příklad 10

1-(4-dimethylaminofenyl)-2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) hořčikovými hoblin se míchá v 5 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 4,14 ml (20,7 mmol) 4-brom-N,N-dimethylanilinu, rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě 55 °C. 4,0 g (17,3 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 6,24 g surové báze (102 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z tohoto se pomocí 30 ml vody a 4 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 60 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,90 g surové báze (26,9 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,88 g 1-(4-dimethylaminofenyl)-2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (10,9 % teorie) s teplotou tání 124 až 125 °C.

Příklad 11

1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

2,61 g (13 mmol) 4-brom-1,2-methyldioxybenzenu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom přidá 9,35 ml (15 mmol) n-butyllithia (1,6M v hexanu) tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila -60 °C. Míchá se po dobu 30 minut a potom se přidá 3,0 g (13 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, (příklad 1, stupeň 2) rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní a v průběhu dvou hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Pro zpracování se přidá za chlazení ledovou lázní 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 70 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 4,67 g surové báze (102 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá za použití směsi chlortri-

methyilsilan/voda ve 2-butanonu 3,05 g hydrochloridu 1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanolu (60,3 % teorie) s teplotou tání 209 °C.

5 Příklad 12

(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

2,82 g (13 mmol) 3-bromveratolu se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom přidá 9,35 ml (15 mmol) n-butyllithia (1,6M v hexanu) tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila -60 °C. Míchá se po dobu 30 minut a potom se přidá 3,0 g, (13 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu (příklad 1, stupeň 2), rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní a v průběhu dvou hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Pro zpracování se přidá za chlazení ledovou lázní 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 70 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 5,09 g surové báze (106 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá za použití směsi chlortrimethylsilan/voda ve 2-butanonu 3,73 g hydrochloridu (3,4-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanolu (70,8 % teorie) s teplotou tání 205 až 207 °C.

Příklad 13

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 5,21 g (25,9 mmol) 3-methoxybenzylbromidu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 5,0 g (21,6 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 7,53 g surové báze (98,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3 získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 4,43 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (52,8 % teorie), který se při zahřívání od teploty 169 °C rozkládá.

Příklad 14

1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 4,43 g (25,9 mmol) benzylbromidu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 5,0 g (21,6 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří li (50 až 1 kPa). Získá se takto 6,84 g

surové báze (97,9 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,61 g 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (20,7 % teorie), s teplotou tání 223 až 225 °C.

5

Příklad 15

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 10 0,25 g (10,3 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,2 g, (10,3 mmol) 5-brom-2-fluorbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 1,0 g (8,57 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově
- 15 vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto
- 20 3,9 g surové báze (126 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,14 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)cyklohexanol, hydrochloridu (63,7 % teorie), s teplotou tání 234 až 237 °C.

Příklad 16

25

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 0,10 g (4,2 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,0 g (4,2 mmol) 4-(trifluormethoxy)benzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby
- 30 reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 0,8 g (3,5 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extra-
- 35 huje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,65 g surové báze (121 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,64 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (41,7 % teorie), který se při zahřátí od 178 °C
- 40 rozkládá.

Příklad 17

45

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-furan-3-ylcyklohexanol, hydrochlorid

- 1,0 g (6,8 mmol) 3-bromfuranu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom
- 50 přidá 5,1 ml (8,1 mmol) n-butyllithia (1,6M v hexanu) tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila -60 °C. Míchá se po dobu 30 minut a potom se přidá 1,57 g (6,8 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní a v průběhu dvou hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Pro zpracování se přidá za chlazení ledovou lázní 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové.
- 55 Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na

rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 2,15 g surové báze (106 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá za použití směsi chlortrimethylsilan/voda ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 3 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 1,29 g surové báze (63,4 % teorie), která se nanese na sloupec 4 x 30 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí směsí diizopropylether/methylalkohol 4,7 : 0,3, přičemž se získá 0,33 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,28 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-furan-3-ylcyklohexanol, hydrochloridu (12,4 % teorie), který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

Příklad 18

15 1-butyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

2,43 g (7,2 mmol) (1-bromnaftalen-2-yloxy)-terc-butyldimethylsilanu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom pod dusíkovou atmosférou přidá 5,4 ml (8,6 mmol) n-butyllithia (1,6M v hexanu) a míchá se po dobu 30 minut. Potom se přidá 2,7 g (7,2 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu a v průběhu dvou hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Pro zpracování se přidá za chlazení ledovou lázní 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 4,65 g surové báze (223 % teorie), která se smísí s 10 ml n-hexanu, 9 ml methylalkoholu a 4,7 ml kyseliny chlorovodíkové (2M). Vodná fáze se oddělí, methylalkohol se na rotační odparce (50 až 1 kPa) oddestiluje, roztok se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného (1M) (pH asi 9) a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,34 g surové báze (53,4 % teorie), která se nanese na sloupec 3,5 x 15 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí směsí diizopropylether/methylalkohol 2 : 3, přičemž se získá 0,23 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,13 g 1-butyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (5,5 % teorie), který se při zahřátí od 110 °C rozkládá.

Příklad 19

40 (-)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

(+)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

45 0,78 g (32,1 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 7,13 g (31,0 mmol) 1-brom-3,4-dichlorbenzenu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 6,0 g (26,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 10,4 g surové báze (106 % teorie).

55

1,96 g (5,2 mmol) této báze se rozpustí ve 20 ml 2-butanonu, přidá se 0,78 g (5,2 mmol) kyseliny L(+)-vinné, za zahřátí se rozpustí a nechá se stát po dobu jednoho týdne při teplotě 4 °C, přičemž vznikne bílá sraženina. Ta se odfiltruje, několikrát se promyje malým množstvím 2-butanonu a diethyletheru, rozpustí se ve 20 ml vody, báze se uvolní pomocí 2 ml hydroxidu sodného (32%) a
 5 třikrát se extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,69 g (1,8 mmol) surové báze. Optická čistota se zjišťuje pomocí HPLC. Surová báze se rozpustí v systému hexan-izopropyl-alkohol-diethylamin (990 : 10 : 1) (0,1 % obj.), z toho se nastříkne 20 µl a eluuje se pohyblivou fází hexan/izopropylalkohol/diethylamin (990 : 10 : 1) při
 10 toku 1 ml/min přes sloupec Chiracel OD 250 x 4,6 mm s předsloupcem (firma Daicel). Detekuje se při vlnové délce 254 nm. Stupeň čistoty je okolo 98,8 %. Ze surové báze se získá podle příkladu 1, stupeň 3, s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 0,32 g (0,77 mmol) (-)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanol, hydrochloridu (29,7 % teorie) s hodnotou otáčivosti
 15 $[\alpha]_D^{20} = -27,9^\circ$ ($c = 1,097$ v methanolu).

Matečný roztok směsi báze/kyselina vinná se zahustí a jako u výše získané sraženiny se báze uvolní hydroxidem sodným a potom se vysráží hydrochlorid směsí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu. Z toho se opět pomocí hydroxidu sodného uvolní báze a získá se takto 0,62 g
 20 (1,6 mmol) surové báze. Tato surová báze se rozpustí v 6 ml 2-butanonu, přidá se 0,25 g (1,6 mmol) kyseliny D(-)-vinné, vzniklá sraženina se odfiltruje, několikrát se promyje malým množstvím 2-butanonu a diethyletheru, rozpustí se ve 20 ml vody, pomocí 2 ml hydroxidu sodného (32%) se uvolní báze a třikrát se extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační
 25 odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 0,33 g (0,87 mmol) surové báze. Optická čistota se zjišťuje pomocí HPLC, přičemž stupeň čistoty leží okolo 98,5 %. Ze surové báze se získá podle příkladu 1, stupeň 3, s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 0,12 g (0,29 mmol) (+)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanol, hydrochloridu (11,1 % teorie) s hodnotou otáčivosti
 30 $[\alpha]_D^{20} = +27,3^\circ$ ($c = 1,081$ v methanolu).

Příklad 20

35 4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol, hydrochlorid

0,38 g (15,5 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 3,814 g (15,5 mmol) 1-(4-bromfenoxy)-1-ethoxyethanu, rozpuštěného v 5 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné
 40 hodiny při teplotě 55 °C. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1 se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, za chlazení na ledové lázni se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí,
 45 vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,25 g surové báze, která se rozpustí ve 20 ml diethyletheru a smísí se s 10 ml kyseliny chlorovodíkové (1M). Vodná fáze se oddělí a přidá se tolik hydrogenuhlíčitanu sodného, až se dosáhne hodnoty pH asi 8. Potom se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační
 50 odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 1,96 g surové báze (46,3 % teorie), ze které se pomocí 0,49 ml kyseliny chlorovodíkové (32%) a 20 ml acetonu získá 1,8 g 4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol, hydrochloridu (38,6 % teorie), který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.

Příklad 21

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-2-ylcyklohexanol, hydrochlorid

- 5 K 1,37 g ((14,2 mmol) vysušeného chloridu horečnatého, rozpuštěného ve 35 ml tetrahydrofuranu, se pod dusíkovou atmosférou přidá 1,01 g (25,9 mmol) draslíku a za míchání se reakční směs zahřeje na teplotu 65 °C. Suspenze se zahřívá po dobu tří hodin k varu pod zpětným chladičem, přikape se 2,99 g (14,0 mmol) 2-bromnaftalenu, rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, míchá se dále po dobu 1,5 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti, načež se přikape 2,65 g (13,0 mmol)
- 10 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,2 g surové báze (102 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá za použití směsi chlortrimethylsilan/voda ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 3 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá surová báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,42 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-3-ylcyklohexanol, hydrochloridu (9,2 % teorie), který se při zahřátí od 240 °C rozkládá.

25 Příklad 22

2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

30 Stupeň 1

N,N,N',N'-tetramethyl-C-(4-trifluormethylfenyl)methandiamin

- 35 K 55 g (0,315 mol) 4-(trifluormethyl)benzaldehydu se za míchání a za chlazení ledovou lázní přidá 81 ml (0,632 mol) roztoku dimethylaminu (40% ve vodě) a reakční směs se míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 40 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného a pevný uhličitán draselný, dokud se nedosáhne hodnoty pH asi 9. Potom se směs třikrát extrahuje vždy 300 ml ethylesteru kyseliny octové, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého uhličitanu draselného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa).
- 40 Tímto způsobem se získá 68,3 g N,N,N',N'-tetramethyl-C-(4-trifluormethylfenyl)methandiaminu (87,8 % teorie).

Stupeň 2

45 2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]cyklohexanon

- 63 g (256 mmol) N,N,N',N'-tetramethyl-C-(4-trifluormethylfenyl)methandiaminu ze stupně 1 se rozpustí ve 450 ml diethyletheru a v ledové lázni se ochladí na teplotu 0 °C. Pod dusíkovou atmosférou se přikape 18,3 ml (256 mmol) acetylchloridu a reakční směs se míchá po dobu 15
- 50 hodin při teplotě místnosti. Vsázka se potom ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C, přikape se 38,7 g (256 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu, rozpuštěného ve 300 ml dichlormethanu, reakční směs se zahřeje v průběhu tří hodin na teplotu -30 °C a ponechá se při této teplotě po dobu 15 hodin. Pro zpracování se přidá 200 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 5 minut. Fáze se potom oddělí, vodný roztok se při teplotě
- 55 místnosti extrahuje 150 ml diethyletheru, smísí se 400 ml roztoku amoniaku (5 % obj.) a rychle

se třikrát extrahuje vždy 400 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla (50 až 1 kPa) zahustí. Tímto způsobem se získá 63,1 g surové báze (82,4 % teorie). Z této surové báze se získá podle příkladu 1, stupeň 3, pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 51,4 g 2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]cyklohexanon, hydrochloridu (59,8 % teorie) s teplotou tání 139 až 140 °C.

Stupeň 3

2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,29 g (12,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,42 g (12,0 mmol) 3-methoxybenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (10,0 mmol) 2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle stupně 2, se rozpustí v 5 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,60 g surové báze (133 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 3,26 g 2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (70,9 % teorie), který se při zahřátí od 133 °C rozkládá.

Příklad 23

1-(4-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,99 g (15,6 mmol) 4-chlorbenzylbromidu, rozpuštěnými v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,48 g surové báze (96,5 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,74 g 1-(4-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol, hydrochloridu (34,0 % teorie), který se při zahřátí od 208 °C rozkládá.

Příklad 24

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,85 g (15,6 mmol) 2-fluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní

přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,50 g surové báze (79,0 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,75 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (35,7 % teorie), který se při zahřátí od 175 °C rozkládá.

Příklad 25

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,87 g (15,6 mmol) 4-fluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,51 g surové báze (102 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,59 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (52,8 % teorie), který se při zahřátí od 203 °C rozkládá.

Příklad 26

1-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 3,39 g (15,6 mmol) 1-brom-2,5-dimethoxybenzenu, rozpuštěného v 15 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční směs lehce vřela.

Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 65 °C. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,17 g surové báze (108 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 4,43 g 1-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (84,2 % teorie), s teplotou tání přes 240 °C.

Příklad 27

1-(2-chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,79 g (15,6 mmol) 2-chlor-4-fluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově

vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,52 g surové báze (92,8 % teorie). Tato surová báze se rozpustí ve 45 ml 2-butanonu a malém množství ethylesteru kyseliny octové, postupně se přidá 0,11 ml (6,0 mmol) vody a 1,52 ml (12,0 mmol) chlortrimethylsilanu a vsázka se ponechá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se na rotační odparce (50 až 1 kPa) odpaří, získaný zbytek se vyjme do 20 ml diethyletheru, zbylá pevná látka se odfiltruje, promyje se malými množstvími diethyletheru a za vakua olejové vývěvy se suší do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 4,45 g 1-(2-chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (83,2 % teorie), který se při zahřátí od 100 °C rozkládá.

15 Příklad 28

1-(4-terc-butylbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,33 g (13,5 mmol) hořčikovými hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,46 g (13,5 mmol) 4-terc-butylbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,18 g surové báze (98,1 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,16 g 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (46,2 % teorie), s teplotou tání 227 až 229 °C.

Příklad 29

35 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčikovými hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,89 g (15,6 mmol) 3-fluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,59 g surové báze (104 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 40 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 40 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 3,42 g surové báze (77,2 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,72 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (55,5 % teorie), s teplotou tání 146 až 147 °C.

Příklad 30

1-(2-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 5 0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,00 ml (15,6 mmol) 2-chlorbenzylbromidu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově
10 vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,50 g surové báze (97 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 40 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 40 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,90 g surové báze, která se dá na sloupec 3,5 x 15 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 2 : 5, přičemž se
20 získá 1,59 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,75 g 1-(2-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

25 Příklad 31

1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyfenyl)-methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- 30 2,61 g (13,0 mmol) 4-brom-1,2-methylenedioxybenzenu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a pod dusíkovou atmosférou se ochladí pomocí lázně suchý led/izopropylalkohol na teplotu -70 °C. Za míchání se potom přikape 7,9 ml (13 mmol) n-butyllithia (1,6M v hexanu) tak, aby teplota nepřestoupila -60 °C a míchá se po dobu 30 minut. Potom se přikape za chlazení ledovou lázní 3,0 g (10,8 mmol) 2-[dimethylamino-3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného
35 podle příkladu 9, rozpuštěných v 10 ml tetrahydrofuranu a v průběhu dvou hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Pro zpracování se přidá za chlazení ledovou lázní 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 20 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se na rotační odparce (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 4,10 g surové báze (98,8 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,96 g 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochloridu (43,2 % teorie), který se při zahřátí od 109 °C rozkládá.

45 Příklad 32

1-(3-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 50 0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,00 ml (15,6 mmol) 3-chlorbenzylchloridu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardově vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní
55 přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje

vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,55 g surové báze (98 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 40 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 40 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,87 g surové báze, která se smísí se směsí ethylacetát/n-hexan 2 : 5. Nerozpustný zbytek se odfiltruje a usuší, přičemž se získá 2,11 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,68 g 1-(3-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (32,8 % teorie) s teplotou tání 185 až 188 °C.

Příklad 33

1-(2,4-dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 3,04 g (15,6 mmol) 2,4-dichlorbenzylchloridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, za chlazení ledem se přikape ke Grignardové vsázce a po dobu 15 hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a při teplotě místnosti se třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,14 g surové báze (97 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného (32%) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 1,19 g surové báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, pomocí směsi chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu získá 0,45 g (8,1 % teorie) 1-(2,4-dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí rozkládá od 140 °C.

Příklad 34

1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-[dimethylamino-(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanon

K 67 ml (66,6 mmol) roztoku jodidu sodného (1 M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 2,47 g (30,3 mmol) čerstvě vysušeného dimethylaminhydrochloridu, přikape se 8,4 ml (60,5 mmol) triethylaminu a 8,4 ml (66,6 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 6,0 ml (30,3 mmol) 3-fenoxybenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí na teplotu 0 °C, přidá se 4,58 g (30,3 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 45 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 45 ml diethyletheru a zalkalizuje se 115 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 45 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se

bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 7,41 g surové báze (75,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 2, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 4,83 g hydrochloridu 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu (44,4 % teorie).

5

Stupeň 2

1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- 10 0,27 g (11,1 mmol) hořčíkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,90 ml (11,1 mmol) benzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Ze 3,7 g (11,4 mmol) hydrochloridu 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 3,0 g (9,3 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,51 g surové báze (91,1 % teorie). Tato surová báze se rozpustí ve 125 ml 2-butanonu a postupně se přidá 0,33 ml (18,3 mmol) vody a 4,63 ml (36,5 mmol) chlortrimethylsilanu. Vsázka se ponechá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti, vysrážená pevná látka se odsaje, promyje se malým množstvím diethyletheru a usuší se za vakua olejové vývěvy do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá hydrochlorid. Z něho se uvolní báze pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,55 g surové báze (65,9 % teorie), která se dá na sloupec 5 x 30 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 1, 92 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,51 g 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochloridu (12,1 % teorie) s teplotou tání 189 až 190 °C.

35

Příklad 35

1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- 40 0,32 g (13,0 mmol) hořčíkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,22 ml (13,0 mmol) benzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (10,8 mmol) 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 9, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,58 g surové báze (93,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z něho se uvolní báze pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 3,2 g surové báze (76,2 % teorie), která se dá na sloupec 5 x 33 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 1,69 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlor-

55

trimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,60 g 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochloridu (38,0 % teorie) s teplotou tání 101 až 115 °C.

5 Příklad 36

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,33 g (13,5 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,62 ml (13,5 mmol) 3-chlormethylbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,60 g (11,2 mmol) 2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,49 g surové báze (104 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z něho se uvolní báze pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 3,49 g surové báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,80 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)-cyklohexanol, hydrochloridu (37,4 % teorie) s teplotou tání 184 až 186 °C.

Příklad 37

30 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,61 g (13,0 mmol) 3-methoxybenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (10,8 mmol) 2-[dimethylamino-(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 9, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,87 g surové báze (101 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z něho se uvolní báze pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,34 g surové báze (61,2 % teorie). Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,04 g 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (48,4 % teorie), který se při zahrnutí od 75 °C rozkládá.

Příklad 38

2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-naftalen-2-yl-cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanon

- 5 Ke 471 ml (469 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 17,4 g (213 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 60 ml (427 mmol) triethylaminu a 60 ml (469 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 24 ml (213 mmol) 3-chlorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti.
- 10 Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 34 ml (213 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 300 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 45 ml diethyletheru a zalkalizuje se 770 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 300 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují
- 15 a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 38,3 g surové báze (67,5 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 2, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 33,6 g hydrochloridu 2-[(2-chlorfenyl)dimethyl-amino-methyl]cyklohexanonu (52,0 % teorie).

20

Stupeň 2

2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-naftalen-2-yl-cyklohexanol, hydrochlorid

- 25 0,27 g (11,1 mmol) hořčičových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,32 ml (11,1 mmol) 2-bromnaftalenu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Ze 3,0 g (11,2 mmol) hydrochloridu 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí 130 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,50 g (9,3 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti.
- 30 Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,05 g surové báze (110 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, vysráží pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z něho se uvolní báze pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát
- 35 extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 2,2 g surové báze (60,0 % teorie), která se dá na sloupec 5 x 26 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,95 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,47 g 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-naftalen-2-yl-cyklohexanol, hydrochloridu (11,3 %
- 40 teorie) s teplotou tání přes 230 °C.
- 45

Příklad 39

50

1-benzyl-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

- 55 2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanon

Ke 214 ml (214 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 7,92 g (97,1 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin–hydrochloridu, přikape se 27 ml (194 mmol) triethylaminu a 27 ml (214 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 17,0 ml (97,1 mmol) 3,4–dichlorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 14,7 g (97,1 mmol) 1–(pyrrolidino)–1–cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 130 ml polokoncentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 125 ml diethyletheru a zalkalizuje se 300 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 125 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 26,6 g surové báze (91,0 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2–butanonu 26,7 g hydrochloridu 2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu (52,0 % teorie).

Stupeň 2

1–benzyl–2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Ze 3,5 g (10,4 mmol) hydrochloridu 2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 3,0 g (10,0 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní k 6,0 ml (12,0 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,05 g surové báze (77,9 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, vysráží pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2–butanonu 2,88 g 1–benzyl–2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (67,1 % teorie), který se při zahřátí od 200 °C rozkládá.

Příklad 40

2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]–1–fenethyl–cyklohexanol, hydrochlorid

3,0 g (10,0 mmol) 2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 39, se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape ke 12,0 ml (12,0 mmol) fenylethylmagneziumchloridu (1M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,88 g surové báze (95,5 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2–butanonu po přidávku 30 ml n–hexanu olejovitá látka. Po oddekantování rozpouštědla se tato olejovitá látka rozmíchá v 5 ml vody a 20 ml diethyletheru, vzniklá sraženina se odfiltruje a usuší. Získá se takto 3,04 g 2–[(3,4–dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]–1–fenethylcyklohexanol, hydrochloridu (68,7 % teorie), který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

Příklad 41

1-benzyl-2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

5 Stupeň 1

2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanon

Ke 532 ml (532 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 19,7 g (242 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 67 ml (483 mmol) triethylaminu a 67 ml (532 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 30,0 ml (242 mmol) 4-fluorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 36,6 g (242 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 300 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 250 ml diethyletheru a zalkalizuje se 750 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 250 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 51,0 g surové báze (84,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 2, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 41,7 g hydrochloridu 2-[dimethylamino-(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanonu (60,3 % teorie).

25 Stupeň 2

1-benzyl-2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Ze 3,2 g (11,2 mmol) hydrochloridu 2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí, 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,69 g (10,8 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní k 6,5 ml (12,9 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,42 g surové báze (84,1 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, vysráží pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,89 g surové báze (78,6 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,58 g 1-benzyl-2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochloridu (63,3 % teorie), s teplotou tání 178 °C.

Příklad 42

50

2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

55 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanon

K 94 ml (94 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 3,48 g (42,7 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 12 ml (85,4 mmol) triethylaminu a 12 ml (94 mmol) chlortrimethylsilanu a
 5 míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 4,8 ml (42,7 mmol) 4-chlorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 6,9 ml (42,7 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 60 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové,
 10 míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 60 ml diethyletheru a zalkalizuje se 150 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 60 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 8,97 g surové báze (79,1 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 90 ml vody a 15 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 50 ml diethyletheru, orga-
 15 nické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 7,05 g surové báze (62,1 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 7,38 g hydrochloridu 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu (57,2 % teorie).

Stupeň 2

2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

25 Ze 2,5 g (8,27 mmol) hydrochloridu 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí, 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,0 g (7,5 mmol) této báze se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chla-
 30 zení ledovou lázní ke 4,5 ml (9,0 mmol) fenylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvo-
 35 dého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,30 g surové báze (88,8 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid 2-[(3-chlorfenyl)-dimethylaminomethyl]-1-fenylcyklohexanolu (76,2 % teorie), který se při zahřátí od 139 °C rozkládá.

Příklad 43

1-(2,4-dichlorfenyl)-2-(3-dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol, hydrochlorid

45 0,76 g (31,2 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape směs 1,34 ml (15,6 mmol) dibromethanu (3,52 g 1-brom-2,4-dichlorbenzenu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,0 g (15,6 mmol) 2-(dimethylaminofenyl-
 50 methyl)cyklohexanonu, získaného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,92 g surové báze (100 % teorie), ze které se
 55 podle příkladu 1, stupeň 3, vysráží pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanolu hydro-

chlorid. Z něho se uvolní báze pomocí, 40 ml vody a 5 ml roztoku hydroxidu sodného (32%), která se třikrát extrahuje vždy 40 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 4,53 g surové báze, která se dá na sloupec 3,5 x 30 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 2,74 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,47 g 1-(2,4-dichlorfenyl)-2-(3-dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol, hydrochloridu (45,6 % teorie) s teplotou tání 192 až 195 °C.

Příklad 44

1-benzyl-2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

2,0 g (7,5 mmol) 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 42, se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape ke 4,5 ml (9,0 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,61 g surové báze (97,0 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,24 g 1-benzyl-2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (41,8 % teorie), s teplotou tání 161 až 163 °C.

Příklad 45

1-benzyl-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

0,27 g (11,3 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,93 g (11,3 mmol) benzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,5 g (9,4 mmol) 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 38, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,18 g surové báze (94,4 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z něho se uvolní báse pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.), která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce (50 až 1 kPa) se zahustí. Získá se takto 1,63 g surové báze (76,2 % teorie), která se dá na sloupec 3 x 25 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí systému ethylacetát/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,92 g báze. Z této báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanolu 0,43 g 1-benzyl-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (11,5 % teorie) s teplotou tání 170 °C.

Příklad 46

1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

0,24 g (9,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,81 g (9,9 mmol) 4-terc-butylbenzylchloridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,48 g (8,3 mmol) 2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 39, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,69 g surové báze (99,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,54 g 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (38,3 % teorie), který se při zahřátí od 210 °C rozkládá.

Příklad 47

2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,29 g (12,1 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,35 g (12,1 mmol) 3-chlorbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,51 g (10,1 mmol) 2-[dimethylamino-(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 41, se rozpustí v 5 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,15 g surové báze (101 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 3,10 g 2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (69,1 % teorie), který se při zahřátí od 210 °C rozkládá.

Příklad 48

2-(dimethylaminofenylmethyl)bicyklohexan-1-ol, hydrochlorid

3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape k 7,8 ml (15,6 mmol) cyklohexylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,03 g surové báze (98,5% teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,22 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)bicyklohexan-1-ol, hydrochloridu (48,5 % teorie), s teplotou tání 222 až 223 °C.

Příklad 49

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml tetrahydrofuranu p.a., načež se přikape 2 44 g (15 6 mmol) 4-methoxybenzylchloridu, rozpuštěného v 15 ml tetrahydrofuranu, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu 1,5 hodiny při teplotě 65 °C. 3,0 g (13,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,26 g surové báze (93,0 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,87 g 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu (56,8 % teorie), který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

15

Příklad 50

1-(2,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

20 0,29 g (11,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,47 g (11,9 mmol) 2,4-difluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,30 g (9,9 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 25 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,78 g surové báze (49,9 % teorie). Vodný roztok se ještě třikrát extrahuje vždy v 15 ml diethyletheru a 15 ml dichlormethanu. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,31 g surové báze (36,7 % teorie). Z obou těchto surovýchází se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z první báze se získá 0,95 g 1-(2,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (20,2 % teorie) a ze druhé báze se získá 1,27 g 1-(2,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu (32,4 % teorie) s teplotou tání 178 °C.

35

Příklad 51

40

1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape, 1,65 g (9,0 mmol) 4-terc-butylbenzylchloridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,0 g (7,5 mmol) 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 38, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,50 g surové báze (80,1 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,03 g 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu (30,5 % teorie), s teplotou tání nad 225 °C.

55

Příklad 52

2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-fenethyl-cyklohexanol, hydrochlorid

- 5 2,0 g (6,2 mmol) 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 34, se rozpustí v 9 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape ke 7,4 ml (9,0 mmol) fenylethylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,55 g surové báze (96,0 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 10 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,51 g surové báze (96,0 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-fenethylcyklohexanol, hydrochlorid (1,31 g) (45,2% teorie), který se při zahřátí od 120 °C rozkládá.

20

Příklad 53

2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

25

- 0,18 g (7,4 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,44 g (7,4 mmol) 3-chlormethylbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,0 g (6,2 mmol) 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 34, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,85 g surové báze (95,3 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,94 g surové báze (31,4 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,35 g (10,8 % teorie) 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu. Pro čištění se hydrochlorid rozmíchá se 120 ml cyklohexanu při teplotě 50 °C, ochladí se v ledové lázni, oddekantuje se a získaný zbytek se usuší. Získá se takto 0,27 g hydrochloridu (8,4 % teorie).

45

Příklad 54

1-(2,5-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

50

- 0,29 g (11,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,47 g (11,9 mmol) 2,5-difluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,30 g (9,9 mmol) 2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke

55

Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,49 g surové báze (97,8 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, třikrát se extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,75 g surové báze (77,0 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,21 g (56,4 % teorie) 1-(2,5-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu s teplotou tání 219 až 221 °C.

Příklad 55

1-(3,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-difluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,30 g (9,9 mmol) 2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,58 g surové báze (100 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,31 g surové báze (64,7 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,0 g (51,0 % teorie) 1-(3,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu s teplotou tání 185 až 188 °C.

Příklad 56

1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,79 g (15,6 mmol) 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,00 g (13,0 mmol) 2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,92 g surové báze (101 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 3,28 g (61,2 % teorie) 1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od 225 °C rozkládá.

Příklad 57

1-(2,3-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol, hydrochlorid

- 5 0,41 g (16,8 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 3,47 g (16,8 mmol) 2,3-difluorbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 3,23 g (14,0 mmol) 2-[dimethylaminofenylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke
- 10 Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 5,13 g surové báze (102 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,67 g (30,0 % teorie) 1-(2,3-difluorbenzyl)-2-
- 15 (dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.

20 Příklad 58

1-benzyl-2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

- 25 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanon

- Ke 407 ml (407 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu) ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 15,1 g (185 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 52 ml (370 mmol) triethylaminu a 52 ml (407 mmol) chlortrimethylsilanu a
- 30 míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 26,0 g (185 mmol) 4-chlorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 12,0 ml (185 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě míst-
- 35 nosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 280 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se proalkalizuje se 700 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 280 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 16,2 g surové báze
- 40 (33,0 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 14,8 g hydrochloridu 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu (57,2 % teorie).

Stupeň 2

- 45 1-benzyl-2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- Ze 2,5 g (8,27 mmol) hydrochloridu 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.)
- 50 báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 1,80 g (6,75 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 4,05 ml (8,13 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml
- 55 nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs

tříkrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,30 g surové báze (94,9 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid 1-benzyl-2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-cyklohexanolu (46,7 % teorie), který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

Příklad 59

10 1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-difenylpentan-3-ol, hydrochlorid

Stupeň 1

1-(1-ethylpropenyl)pyrrolidin

15 Ke 40 g (0,464 mmol) 3-pentanonu, rozpuštěného v 1600 ml n-pentanu, se přikape 99 g (1,39 mol) pyrrolidinu, rozpuštěného ve 460 ml n-pentanu a roztok se ochladí na ledové lázni na teplotu 0 °C. V průběhu jedné hodiny se při teplotě 0 až 10 °C přikape 48,4 g (0,255 mol) chloridu titaničitého, rozpuštěných ve 480 ml n-pentanu, reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při
20 teplotě místnosti a suspenze se přefiltruje. Filtrát se zahustí na rotační odparce (50 až 1 kPa), přičemž se získá 44,3 g 1-(1-ethylpropenyl)pyrrolidinu (68,6 % teorie).

Stupeň 2

25 1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-on

K 700 ml (700 mol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 25,9 g (318 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 89 ml (636 mmol) triethylaminu a 89 ml (700 mmol) chlortrimethylsilanu a
30 míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 33,8 g (318 mmol) benzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 44,3 g (318 mmol) 1-(1-ethylpropenyl)pyrrolidinu ze stupně 1 a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 480 ml polokoncentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 480 ml diethyletheru a zalkalizuje se
35 1200 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 480 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 51,3 g surové báze (73,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s
40 chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 26,5 g hydrochloridu 1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-onu (32,6 % teorie).

Stupeň 3

45 1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-difenylpentan-3-ol, hydrochlorid

Ze 2,5 g (9,77 mmol) hydrochloridu 1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-onu, získaného podle stupně 2, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí
50 bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 1,90 g (8,7 mmol) této báze se rozpustí ve 13 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní k 10,4 ml (10,4 mmol) fenylethylmagneziumchloridu (1M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs
55 třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvo-

dého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,96 g surové báze (69,6 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,72 g surové báze, která se nanese na sloupec 3,5 x 25 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylester kyseliny octové/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,41 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,19 g (6,0 % teorie) 1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-difenylnpentan-3-ol, hydrochloridu s teplotou tání 63 až 66 °C.

Příklad 60

15 1-(2-chlorbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-cyklohexanol, hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,45 g (9,0 mmol) 2-chlorbenzylchloridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,00 g (7,5 mmol) 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 38, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,57 g surové báze (87,1 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,74 g surové báze, která se nanese na sloupec 3 x 15 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylester kyseliny octové/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,60 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,42 g (12,9 % teorie) 1-(2-chlorbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochloridu s teplotou tání 146 až 147 °C.

Příklad 61

40 1-benzyl-2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanon

45 K 71 ml (71 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 2,64 g (32,4 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 9,0 ml (65 mmol) triethylaminu a 9,0 ml (71 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 6,0 g (32,4 mmol) 4-brombenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 5,2 ml (2,45 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 50 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 50 ml diethyletheru a zalkalizuje se 120 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 50 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují

a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 7,37 g surové báze (73,3 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 6,48 g hydrochloridu 2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu (57,6 % teorie).

5

Stupeň 2

1-benzyl-2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- 10 Ze 2,0 g (5,77 mmol) hydrochloridu 2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, získaného podle stupně 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 10 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 1,70 g (5,5 mmol) této báze se rozpustí v 8,5 ml tetrahydrofuranu, přikape se za
15 chlazení ledovou lázní ke 3,3 ml (6,63 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,91 g
20 surové báze (86,6 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,86 g hydrochloridu 1-benzyl-2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanolu (35,9 % teorie), který se při zahřátí od 130 °C rozkládá.

25 Příklad 62

2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 0,22 g (9,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,03 g
30 (9,0 mmol) 4-brombenzotrifluoridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,00 g (7,5 mmol) 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 58, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml
35 nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,65 g surové báze (85,4 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml
40 roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,50 g surové báze (16,2 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,20 g (6,0 % teorie) 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol, hydrochloridu s teplotou tání přes 240 °C.
45

Příklad 63

- 50 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 0,22 g (9,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,76 g (9,0 mmol) 3-chlormethylbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě
55 místnosti. 2,00 g (7,5 mmol) 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobené-

ho podle příkladu 58, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,46 g surové báze (45,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 15 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,33 g surové báze (10,3 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,12 g (3,6 % teorie) 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od 115 °C rozkládá.

Příklad 64

1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

0,15 g (6,3 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,15 g (6,3 mmol) 4-terc-butylbenzylchloridu, rozpuštěných v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, 1,70 g (5,3 mmol) 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 34, se rozpustí v 5 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,01 g surové báze (68,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,70 g surové báze, která se nanese na sloupec 3 x 15 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylester kyseliny octové/n-hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,40 g báze, ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,22 g (8,2 % teorie) 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od 92 °C rozkládá.

Příklad 65

4-{dimethylamino[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-cyklohexyl]methyl}benzonitril, hydrochlorid

Stupeň 1

4-[dimethylamino(2-oxocyklohexyl)methyl]benzonitril

K 75 ml (75 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 2,8 g (34,3 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 9,6 ml (68,6 mmol) triethylaminu a 9,5 ml (75,5 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 4,50 g (34,3 mmol) 4-brombenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 5,5 ml (34,3 mmol)

1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí s 50 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 50 ml diethyletheru a zalkalizuje se 130 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 50 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 8,2 g surové báze (93 % teorie). Z této surové báze se podle z příkladu 1, stupeň 3, získá s chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 6,75 g hydrochloridu 4-[dimethylamino(2-oxocyklohexyl)methyl]benzonitrilu (67,2 % teorie).

Stupeň 2

4-{dimethylamino[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexyl)methyl}benzonitril, hydrochlorid

0,34 g (14,0 mmol) hořčičových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 3,16 g (14,0 mmol) 4-brombenzotrifluoridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Ze 3,5 g (12,0 mmol) hydrochloridu 4-[di-methylamino(2-oxocyklohexyl)methyl]-benzonitrilu vyrobeného podle stupně 1, se pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí bez dodání tepla (50 až 1 kPa). 3,0 g (11,7 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,52 g surové báze (74,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,17 g hydrochloridu 4-{dimethylamino[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexyl]-methyl}benzonitrilu (3,3 % teorie) který se při zahřátí od 250 °C rozkládá.

Příklad 66

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanon

Ke 183 ml (183 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 6,79 g (83,2 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 23 ml (166 mmol) triethylaminu a 23 ml (183 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 10,0 g (83,2 mmol) 2-tolualdehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 13,4 ml (83,2 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 125 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 125 ml diethyletheru a zalkalizuje se 310 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 125 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 11,8 g surové báze (57,8 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá s

chlortrimethylsilanem a vodou ve 2-butanonu 10,4 g hydrochloridu 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanonu (44,4 % teorie).

Stupeň 2

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

Ze 3,0 g (10,6 mmol) hydrochloridu 2-(dimethyl-amino-o-tolylmethyl) cyklohexanonu, získaného ve stupni 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,50 g (10,2 mmol) této báze se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní k 6,1 ml (12,2 mmol) fenylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,12 g surové báze (94,5 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,97 g hydrochloridu 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanolu (53,7 % teorie), který se při zahřátí od 137 °C rozkládá.

Příklad 67

1-benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

2,0 g (7,5 mmol) 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanolu, vyrobeného podle příkladu 66, se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, za chlazení ledovou lázní se přikape k 6,1 ml (12,2 mmol) benzylmagneziumbromidu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a reakční směs se míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 158 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,39 g surové báze (98,5 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,83 g hydrochloridu 1-benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanolu (21,8 % teorie) s teplotou tání 180 až 183 °C.

Příklad 68

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fenylpropyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,58 g (13,0 mmol) 1-brom-3-fenylpropanu, rozpuštěných v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,50 g (10,8 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,73 g surové báze (98,2 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,92 g hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fenylpropyl)cyklohexanolu (67,7 % teorie), který se při zahřátí od 90 °C rozkládá.

Příklad 69

2-[(2-chlor feny l)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]cyklohexanol, hydrochlorid

- 5 0,22 g (9,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 5 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 1,83 g (9,0 mmol) 1-(2-bromethyl)-4-fluorbenzen, rozpuštěného v 5 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,00 g (7,5 mmol) 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 38, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke
10 Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,85 g surové báze (97,2 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,74 g (54,1 % teorie) 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]cyklohexanol, hydrochloridu, který se při zahřátí od
15 170 °C rozkládá.

20 Příklad 70

2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

- 25 2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]cyklohexanon

- Ke 118 ml (118 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 4,36 g (53,5 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 15 ml (107 mmol) triethylaminu a 15 ml (118 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 6,0 g (53,5 mmol) thiofen-2-karboxaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 8,6 ml (53,5 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí s 80 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 80 ml diethyletheru a zalkalizuje se 200 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 80 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 8,09 g surové báze 2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]cyklohexanonu (63,7 % teorie).
40

Stupeň 2

- 45 2-(dimethylaminothiofen-2-ylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 0,31 g (12,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,46 g (12,6 mmol) 3-chlormethylbenzotrifluoridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,50 g (10,5 mmol) 2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]cyklohexanonu, vyrobeného podle stupně 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa).
50
55

Získá se takto 3,33 g surové báze (79,6 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 20 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,63 g surové báze (15,0 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,39 g hydrochloridu 2-(dimethylaminothiofen-2-ylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanolu (8,5 % teorie), který se při zahřátí od 98 °C rozkládá.

Příklad 71

methyl-4-[2-dimethylaminofenylmethyl]-1-hydroxycyklohexyl]benzoát, hydrochlorid

Ke 2,72 g (10,4 mmol) methyl-4-jodbenzoátu, rozpuštěného ve 20 ml diethyletheru a ochlazeným na lázni ze suchého ledu a izopropylalkoholu na teplotu -40 °C, se přikape 5,6 ml (10,4 mmol) izopropylmagneziumchloridu (2M roztok v diethyletheru) a míchá se po dobu jedné hodiny. 2,00 g (8,65 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se při teplotě -40 °C ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,19 g surové báze (100 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 3,49 g (57,3 % teorie) methyl-4-[2-dimethylaminofenylmethyl]-1-hydroxycyklohexyl]benzoát, hydrochloridu, který se při zahřátí od 140 °C rozkládá.

Příklad 72

1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

1-(4-fenylcyklohex-1-enyl)pyrrolidin

Ke 30,0 g (0,172 mol) 4-fenylcyklohexanonu, rozpuštěném v 860 ml n-hexanu, se přikape 36,8 g (0,517 mol) pyrrolidinu, rozpuštěného ve 170 ml n-hexanu a roztok se na ledové lázni ochladí na teplotu 0 °C. V průběhu jedné hodiny se při teplotě v rozmezí 0 až 10 °C přikape 18,0 g (0,095 mol) chloridu titaničitého, rozpuštěného ve 140 ml n-hexanu, míchá se po dobu 2 hodin při i teplotě místnosti a suspenze se přefiltruje. Získaný filtrát se na rotační odparce zahustí (50 až 1 kPa) a získaný olejovitý zbytek se pro čištění destiluje za tlaku méně než 100 Pa; hlavní frakce vře při 135 °C. Získá se takto 22,2 g surového produktu, který se vzhledem k neúplné konverzi znovu za studena smísí se 27,2 g (0,379 mmol) pyrrolidinu, rozpuštěného ve 125 ml n-hexanu a 13,1 g (0,069 mol) chloridu titaničitého, rozpuštěného ve 140 ml n-hexanu a potom se reakční směs po dobu 2 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Tímto způsobem se získá 20,2 g 1-(4-fenylcyklohex-1-enyl)pyrrolidinu (51,7 % teorie).

Stupeň 2

2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanon

K 58 ml (58 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 2,15 g (26,4 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 7,4 ml (52,8 mmol) triethylaminu a 7,3 ml (58,0 mmol) chlortrimethylsilanu

a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 2,80 g (26,4 mmol) benzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 6,00 g (26,4 mmol) 1-(4-fenylcyklohex-1-enyl)pyrrolidinu ze stupně 1 a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 40 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 40 ml diethyletheru a zalkalizuje se 100 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 40 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 6,77 g surové báze (83,5 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 5,95 g (65,5 % teorie) 2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanonu.

Stupeň 3

1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanol, hydrochlorid

Ze 2,5 g (7,27 mmol) hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanonu, získaného ve stupni 2, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,00 g (6,51 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 3,9 ml (7,8 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,12 g surové báze (84,6 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,67 g hydrochloridu 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanolu (60,7 % teorie) s teplotou tání přes 240 °C.

Příklad 73

1-(4-bromfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanol, hydrochlorid

2,78 g (9,8 mmol) 1-brom-4-jodbenzenu se rozpustí v 10 ml diethyletheru, na ledové lázni (methylalkohol/led) se ochladí na teplotu -10 °C a přikape se 5,45 ml (10,1 mmol) izopropylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu). Po jednohodinovém míchání se při teplotě 0 °C přikape 2,5 g (10,8 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného ve 30 ml diethyletheru a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 40 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 4,13 g surové báze (98,4 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu hydrochlorid. Z toho se pomocí 25 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj) uvolní báze, která se třikrát extrahuje vždy 25 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se zahustí (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,07 g surové báze (54,4 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,01 g hydrochloridu 1-(4-bromfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyclohexanolu (43,8 % teorie), který se při zahřátí od 165 °C rozkládá.

Příklad 74

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-1-ylcyklohexanol, hydrochlorid

- 5 0,824 g (3,24 mmol) 1-jodnaftalenu se rozpustí ve 2 ml diethyletheru, na ledové lázni (methylalkohol/led) se ochladí na teplotu -10°C a přikape se 1,62 ml (3,24 mmol) izopropylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu). Po jednohodinovém míchání se při teplotě 0°C přikape 0,50 g (2,16 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného ve 2 ml diethyletheru a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikapou 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 5 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 1,00 g surové báze (129 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,23 g hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-1-ylcyklohexanolu (17,9 % teorie) s teplotou tání přes 250°C .

Příklad 75

- 20 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 0,811 g (3,24 mmol) 2-methylmerkaptobenzenu se rozpustí ve 2 ml diethyletheru, na ledové lázni (methylalkohol/led) se ochladí na teplotu -10°C a přikape se 1,62 ml (3,24 mmol) izopropylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu). Po jednohodinovém míchání se při teplotě 0°C přikape 0,50 g (2,16 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, rozpuštěného ve 2 ml diethyletheru a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikapou 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 5 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 0,84 g surové báze (109 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,483 g hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylfenyl)cyklohexanolu (38,0 % teorie), který se při zahřátí od 230°C rozkládá.

Příklad 76

1-benzyl-2-(dimethylaminonaftalen-2-ylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

- 40 Stupeň 1

2-(dimethylaminonaftalen-2-ylmethyl)cyklohexanon

- 45 K 520 ml (520 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0°C , se za míchání přidá 19,3 g (237 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 66 ml (474 mmol) triethylaminu a 66 ml (521 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 37,0 g (237 mmol) 2-naftaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0°C , přidá se 38 ml (237 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 350 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 350 ml diethyletheru a zalkalizuje se 890 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 350 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se

získá 54,7 g surové báze (82,1 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 50,8 g (67,5 % teorie) hydrochloridu 2-(dimethylaminonafthalen-2-ylmethyl)cyklohexanonu.

5 Stupeň 2

1-benzyl-2-(dimethylaminonafthalen-2-ylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Ze 3,0 g (9,44 mmol) hydrochloridu 2-(dimethylaminonafthalen-2-ylmethyl)cyklohexanonu, získaného ve stupni 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,5 g (8,9 mmol) této báze se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 5,3 ml (10,7 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,17 g surové báze (99,2 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,4 g hydrochloridu 1-benzyl-2-(dimethylaminonafthalen-2-ylmethyl)cyklohexanolu (68,1 % teorie), který se při zahřátí od 180 °C rozkládá.

Příklad 77

1-benzyl-2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanon

Ke 280 ml (280 mmol) roztoku jodidu sodného (1M v acetonitrilu), ochlazenému ledovou lázní na teplotu 0 °C, se za míchání přidá 10,4 g (128 mmol) čerstvě vysušeného dimethylamin-hydrochloridu, přikape se 35,5 ml (255 mmol) triethylaminu a 35,5 ml (280 mmol) chlortrimethylsilanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Při chlazení ledem se přidá 25,0 g (128 mmol) pentafluorbenzaldehydu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu ochladí pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C, přidá se 20,5 ml (128 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 190 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 190 ml diethyletheru a zalkalizuje se 480 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 190 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 30,2 g surové báze (73,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 14,7 g (32,3 % teorie) hydrochloridu 2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanonu.

Stupeň 2

1-benzyl-2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Ze 3,0 g (8,39 mmol) hydrochloridu 2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanonu, získaného ve stupni 1, se uvolní pomocí 30 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří

(50 až 1 kPa). 2,5 g (7,8 mmol) této báze se rozpustí ve 12 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 4,7 ml (9,3 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs
 5 třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,46 g surové báze (76,4 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,68 g hydrochloridu 1-benzyl-2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanolu (19,4 % teorie), který se při zahřátí od 100 °C rozkládá.

Příklad 78

1-benzyl-2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Stupeň 1

2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanon

10 g (47,7 mmol) 1-benzylpiperidiniumchloridu se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu a na chladicí lázni (izopropylalkohol/suchý led) se ochladí na teplotu -70 °C. Potom se přidá 7,21 g (47,7 mmol) 1-(pyrrolidino)-1-cyklohexenu a dále se míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se vsázka za chlazení ledem smísí se 70 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 10 minut, dvakrát se promyje vždy 70 ml diethyletheru a
 25 zalkalizuje se 180 ml zředěného roztoku amoniaku (5 % obj.) (pH asi 9). Potom se extrahuje třikrát vždy 70 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla zahustí (50 až 1 kPa). Tímto způsobem se získá 8,73 g surové báze (67,5 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 6,3 g (42,9 % teorie) hydrochloridu 2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanonu.

Stupeň 2

1-benzyl-2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanol, hydrochlorid

Ze 2,5 g (8,12 mmol) hydrochloridu 2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanonu, získaného ve stupni 1, se uvolní pomocí 25 ml vody a 5 ml roztoku amoniaku (25 % obj.) báze, která se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se bez přívodu tepla odpaří (50 až 1 kPa). 2,0 g (7,4 mmol) této báze se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 4,4 ml (8,8 mmol) benzylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy
 40 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 2,29 g surové báze (85,4 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,05 g hydrochloridu 1-benzyl-2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanolu (35,7 % teorie), který se při zahřátí od 218 °C rozkládá.

Příklad 79

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol, hydrochlorid

0,76 g (31,0 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 15 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 4,46 g (31,0 mmol) 4-brombenzotrifluoridu, rozpuštěného v 15 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 6,0 g (26,0 mmol) 2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 1, se rozpustí v 15 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 50 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 8,49 g surové báze (86,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 6,62 g hydrochloridu 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanolu (61,7 % teorie), který se při zahřátí od 170 °C rozkládá.

15 Příklad 80

3-(4-terc-butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-fenyl-pentan-3-ol, hydrochlorid

20 0,33 g (13,7 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,50 g (13,7 mmol) 4-terc-butylbenzylchloridu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přídavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,60 g (11,2 mmol) 1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-onu, vyrobeného podle příkladu 59, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,93 g surové báze (93,8 % teorie), která se nanese na sloupec 3,5 x 30 cm, naplněný silikagelem. Eluce se provádí pomocí směsi ethylester kyseliny octové/hexan 1 : 4, přičemž se získá 0,59 g báze. Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 0,26 g hydrochloridu 3-(4-terc-butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-fenyl-pentan-3-olu (5,6 % teorie), který se při zahřátí od 91 °C rozkládá.

35 Příklad 81

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenethylcyklohexanol, hydrochlorid

40 2,50 g (9,3 mmol) 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanonu, získaného podle příkladu 66, se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přikape se za chlazení ledovou lázní ke 12,2 ml (12,2 mmol) fenylethylmagneziumchloridu (2M roztok v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,32 g surové báze (92,7 % teorie), ze které se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 2,09 g hydrochloridu 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenethylcyklohexanolu (52,9 % teorie) s teplotou tání 187 °C.

50 Příklad 82

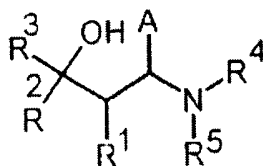
1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiofen-2-yl-methyl]cyklohexanol, hydrochlorid

55

0,31 g (12,6 mmol) hořčkových hoblin se míchá v 10 ml diethyletheru p.a., načež se přikape 2,30 g (12,6 mmol) 4-terc-butylbenzylbromidu, rozpuštěného v 10 ml diethyletheru, tak, aby reakční směs lehce vřela. Po ukončení přidavku se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. 2,50 g (10,5 mmol) 2-(dimethylaminothiofen-2-ylmethyl)cyklohexanonu, vyrobeného podle příkladu 70, se rozpustí v 10 ml diethyletheru, přikape se za chlazení ledovou lázní ke Grignardově vsázce a míchá se po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přikape 15 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při chlazení ledovou lázní a při teplotě místnosti se směs třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a na rotační odparce se odpaří (50 až 1 kPa). Získá se takto 3,69 g surové báze (90,7 % teorie). Z této surové báze se podle příkladu 1, stupeň 3, získá pomocí chlortrimethylsilanu a vody ve 2-butanonu 1,16 g hydrochloridu 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiofen-2-yl-methyl]cyklohexanolu (26,2 % teorie), který se při zahřátí od 210 °C rozkládá.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu obecného vzorce I



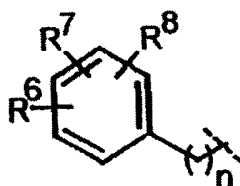
(I),

ve kterém

R^1 a R^2 značí vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, který může být také fenylsubstituovaný,

R^3 značí alkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 , nebo substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII



(XII),

$n = 1, 2, 3$

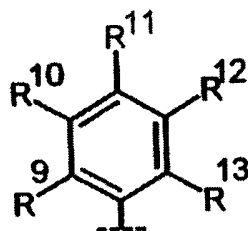
- R^4 a R^5 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu, nebo
- 5 R^4 a R^5 tvoří dohromady $(CH_2)_{3-6}$ -kruh nebo $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -kruh,
- R^6 až R^8 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, skupinu OR^{14} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{14} , skupinu SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo skupinu $COOR^{14}$ nebo $CONR^{15}R^{16}$, nebo
- 10 R^6 a R^7 tvoří dohromady OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ nebo $(CH_2)_4$ -kruh, přičemž
- 15 R^{14} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenethylovou skupinu,
- R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a
- 20 A značí arylovou skupinu, která má popřípadě v kruhovém systému heteroatomy, zvolené ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry a/nebo může být substituovaná zbytky R^9 až R^{13} , přičemž
- 25 R^9 až R^{13} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR^{14} , SR^{14} , trifluormethoxyskupinu, skupinu SR^{14} , alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu a kyanoskupinu,
- 30 a jejich diastereomery nebo enantiomery ve formě svých bází nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, přičemž je vyloučený 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol, jeho diastereomery a jeho enantiomery ve formě svých bází a jeho reakční produkt s methyljodidem.
- 35 **2.** Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, který může být popřípadě fenylsubstituovaný a
- R^3 až R^5 , A a X mají v nároku 1 uvedený význam.
- 40 **3.** Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, který může být popřípadě fenylsubstituovaný a
- 45 R^3 až R^5 , A a X mají v nároku 1 uvedený význam.
- 4.** Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a
- 50 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a A mají v nároku 1 uvedený význam.
- 5.** Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- 55

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a A mají v nároku 1 uvedený význam.

6. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

A značí zbytek ze skupiny zahrnující substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce XI



(XI),

nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou furanovou skupinu, přičemž

R^9 až R^{13} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR^{14} , trifluormethoxyskupinu, skupinu SR^{14} , alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo kyanoskupinu, přičemž

R^{14} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu,

a R^1 až R^5 mají v nároku 1 uvedený význam.

7. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, který může být popřípadě fenylsubstituovaný,

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R^4 , R^5 a A mají v nároku 1 uvedený význam.

8. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_{2-6}$ -kruh, který může být popřípadě fenylsubstituovaný,

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující

dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

R^4 , R^5 a A mají v nároku 1 uvedený význam.

5

9. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, který je popřípadě fenylsubstituovaný,

10

A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou furanovou skupinu,

příčemž

R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

15

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R^4 a R^5 mají v nároku 1 uvedený význam.

20

10. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh, který je popřípadě fenylsubstituovaný,

25

A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou furanovou skupinu,

příčemž

R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

30

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

35

R^4 a R^5 mají v nároku 1 uvedený význam.

11. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

40

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu,

45

příčemž

R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

50

R^4 a R^5 mají v nároku 1 uvedený význam.

12. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

5 A značí substituovanou fenylovou skupinu vzorce XI nebo nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu, přičemž R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

10 R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

15 R^4 a R^5 až R^8 mají v nároku 1 uvedený význam.

13. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

20 R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

A značí nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu, přičemž R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

25 R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

R^4 a R^5 mají v nároku 1 uvedený význam.

30 14. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

35 A značí nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou thiofenovou skupinu, přičemž R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

40 R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

45 R^4 a R^5 až R^8 mají v nároku 1 uvedený význam.

15. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

50 A značí nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou furanovou skupinu, přičemž

R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

R^3 značí substituovanou alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu obecného vzorce XII a

5

R^4 a R^5 mají výše uvedený význam.

16. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

10

R^1 a R^2 tvoří dohromady $(CH_2)_4$ -kruh,

A značí nesubstituovanou nebo zbytky R^9 až R^{14} substituovanou furanovou skupinu, přičemž

15

R^9 až R^{14} mají v nároku 1 uvedený význam,

R^3 značí aromatický kruhový systém z pěti nebo šestičlenného kruhu, popřípadě kondenzovaný s dalším pěti nebo šestičlenným kruhem, přičemž kruhový systém popřípadě může mít v kruhovém systému jeden až dva který popřípadě může mít v kruhovém systému heteroatomy, zvolené ze skupiny obsahující dusík, kyslík a síru a který je popřípadě

20

jednou nebo vícekrát substituovaný substituenty R^6 až R^8 a

R^4 a R^5 až R^8 mají v nároku 1 uvedený význam.

17. Deriváty 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároku 1, kterými jsou

25

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

3-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxyfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

30

1-(4-chlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-p-tolylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(3-chlorfenyl)-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

35

1-(4-dimethylaminofenyl)-2-[dimethylaminofenylmethyl]-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

40

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol; hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

45

2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-furan-3-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-butyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

(+)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-cyklohexanol a hydrochlorid,

- (-)-1-(3,4-dichlorfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]fenol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-2-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 5 2-[dimethylamino(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 10 1-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2-chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 15 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 20 1-(3-chlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,4-dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[dimethylaminofenyl(3-methoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 25 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylamino(3-methoxyfenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 30 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-naftalen-2-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenethylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 35 1-benzyl-2-[dimethylamino(4-fluorfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,4-dichlorfenyl)-2-(3-dimethylaminomethyl)-1-cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(3-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 40 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylamino-(4-fluorfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)bicyklohexan-1-ol a odpovídající hydrochlorid,
 45 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,

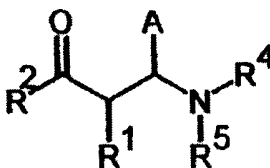
- 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-fenethylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,5-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(3,4-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2,3-difluorbenzyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-difenylpentan-3-ol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(2-chlorbenzyl)-2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-[(4-bromfenyl)dimethylaminomethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(4-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylamino(3-fenoxyfenyl)methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 4-{dimethylamino[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexyl]methyl}benzonitril a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(3-fenylpropyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[(2-chlorfenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-[dimethylaminothiofen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 methyl-4-[2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-hydroxycyklohexyl]benzoát a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylaminofenylmethyl)-4-fenylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-(4-bromfenyl)-2-(dimethylaminofenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-naftalen-1-ylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylaminonaftalen-2-ylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(dimethylaminopentafluorfenylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 1-benzyl-2-(fenylpiperidin-1-ylmethyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylaminofenylmethyl)-1-(4-trifluormethylfenyl)cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid,
 3-(4-terc-butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-fenylpentan-3-ol a odpovídající hydrochlorid,
 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-fenethylcyklohexanol a odpovídající hydrochlorid a
 1-(4-terc-butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiofen-2-yl-methyl]cyklohexanol a odpovídající hydrochlorid.

18. Lékivo, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden derivát 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároků 1 až 17, včetně sloučenin vyloučených podle nároku 1.

5 19. Lékivo, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje směs enantiomerů sloučenin podle nároků 1 až 17, včetně sloučenin vyloučených podle nároku 1, přičemž oba enantiomery se nevyskytují v ekvimolárním množství, a popřípadě další účinné látky.

10 20. Lékivo podle nároku 19, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jeden z enantiomerů má relativní podíl v rozmezí 5 až 45 % hmotnostních, vztaženo na směs enantiomerů.

21. Způsob výroby derivátů 3-amino-3-arylpropan-1-olu podle nároků 1 až 17, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat Mannichova báze obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají R^1 až R^5 a A významy uvedené v nároku 1,

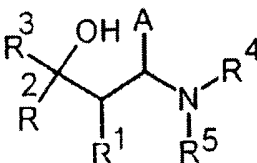
s organokovovou sloučeninou vzorce



ve kterém značí Y MgCl, MgBr, MgI nebo Li a

25 R^3 má v nároku 1 uvedený význam,

na alkohol obecného vzorce I



(I),

30 ve kterém mají R^1 až R^5 a A významy uvedené v nároku 1.

22. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření bolestí.

35 23. Použití podle nároku 22 pro výrobu léčiv pro ošetření neuropatických bolestí.

24. Použití podle nároku 22 pro výrobu léčiv pro ošetření chronických bolestí.

40 25. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv s lokálně anestetickým účinkem.

26. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv s antiarytmickým účinkem.
- 5 27. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv s antiemetickým účinkem.
28. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv s nootropickým účinkem.
- 10 29. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření kardiovaskulárních onemocnění.
- 15 30. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření močové inkontinence.
31. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření diarrhoe.
- 20 32. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření pruritus.
33. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření závislosti na alkoholu.
- 25 34. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření závislosti na drogách.
- 35 35. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření závislosti na medikamentech.
- 30 36. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření zánětů.
- 35 37. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro ošetření depresí.
38. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro zvýšení libida.
- 40 39. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároků 1 až 17, včetně podle nároku 1 vyloučených sloučenin, pro výrobu léčiv pro zvýšení vigilance.
- 45

Konec dokumentu
