

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C225/18

A61K 31/135 A61P 23/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00819266.9

[43] 公开日 2003 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 1437575A

[22] 申请日 2000.12.27 [21] 申请号 00819266.9

[30] 优先权

[32] 2000. 1. 5 [33] DE [31] 10000311.7

[86] 国际申请 PCT/EP00/13282 2000.12.27

[87] 国际公布 WO01/49651 德 2001.7.12

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.30

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 C·皮茨 H·布施曼

B·-Y·克格尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 杨九昌

权利要求书 20 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 氨甲基-苯基-环己酮衍生物

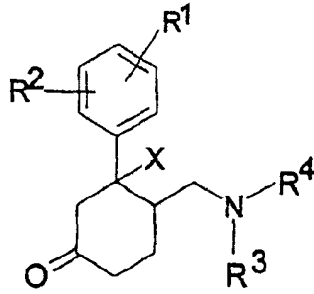
[57] 摘要

本发明涉及氨甲基-苯基-环己酮衍生物、其制备方法、所述氨甲基-苯基-环己酮衍生物在制药方面的应用，以及含有氨甲基-苯基-环己酮衍生物的药物。

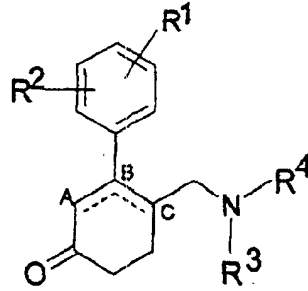
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 非对映体或对映体形式以及游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐特别是盐酸盐形式的通式 I 和 Ia 的氨甲基-苯基-环己酮衍生物:

5



I



Ia

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 , 其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的,

10 其中 R^5 选自:

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基, C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 所取代, 其中 R^6

15 选自:

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$,
20 $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$, 其中 R^7 选自:

H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环

中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 所取代, 其中 R^8 选自:

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

5 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自:

H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{11} 所取代, 其中 R^{11} 选自:

10

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

15

或者

R^9 和 R^{10} 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{12} 所取代, 其中 R^{12} 选自:

20

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

或者

R^1 和 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,

X 选自:

25

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O-S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, OR^{13} 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, 其中 R^{13} 选自:

H; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;

30

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

5 R^3, R^4 彼此独立地选自:

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

10

或者

R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代, 其中 R^{14} 选自:

15

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

其条件是:

如果 $X=OH$, $R^2=H$, R^3 和 R^4 各自为 CH_3 , 则 R^1 不能为 R^5 , 其中 $R^5 = OR^7$, 其中 $R^7 = H, CH_3$ 或未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基, 或者 $R^5 = OC(O)OR^7$, 其中 $R^7 = C_1-C_5$ -烷基, 或者 $R^5 = OC(O)R^7$, 其中 $R^7 = C_{1-5}$ -烷基, $NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -烷基, $C_6H_4-OC(O)C_{1-3}$ -烷基, $C_6H_4-CH_2-N(C_{1-4}-烷基)_2$, $C_6H_4-CH_2-(N-4-吗啉代)$ 或 $CHZ'-NHZ''$, 其中 Z' 与 Z'' 相同或不同, 并且选自 H 或 C_{1-6} -烷基,

20

25 或者

如果 $X=H$, 或按照式 Ia 在碳原子 A 与碳原子 B 之间形成双键, $R^2=H$, R^3 和 R^4 各自独立地为 C_{1-6} -烷基, 芳基或 C_{3-7} -环烷基, 则 R^1 不能为 H、 C_{1-6} -烷氧基、O- C_{3-7} -环烷基、O-芳基或 O-杂环基。

25

2. 根据权利要求 1 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物, 其特征在于 $R^1 = R^5$, 其中 R^5 选自:

30

H, F, Cl, Br, I, CHF_2 , CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代

的；取代或未取代的芳基， OR^7 ， $C(O)OR^7$ 或 SR^7 ，其中 R^7 选自：

H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1-C_4 -烷基；优选 H， CF_3 或 CH_3 ，

或 $S(O_2)NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自：

5 H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1-C_4 -烷基；

其中特别优选 $R^1 = R^5$ ，其中的 R^5 选自：

H，F，Cl，OH， CH_3 ， C_2H_5 ， C_2H_3 ， CHF_2 ， CF_3 ， SCH_3 ， OCF_3 ， OCH_3 ， OC_2H_5 ， $C(O)OCH_3$ ， $C(O)OC_2H_5$ 或苯基，

而 R^2 、 X 、 R^3 和 R^4 则具有前述权利要求中所述的含义之一。

10 3. 根据权利要求 1 或 2 之一的氮甲基-苯基-环己酮衍生物，其特征在于 $R^2 = R^5$ ，其中 R^5 选自：

H，F，Cl，Br，I， SCH_3 ； C_1-C_4 -烷基， C_2-C_4 -链烯基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，优选 CF_3 ； OR^7 ，其中 R^7 选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1-C_4 -烷基，优选 CH_3 ；

15

而 R^1 、 X 、 R^3 和 R^4 则具有前述权利要求中所述的含义之一。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的氮甲基-苯基-环己酮衍生物，其特征在于 R^1 和 R^2 具有不同的含义，或者 R^1 与 R^2 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其中所形成的萘环系可以被单-或多取代的，优选被卤素、 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基取代，未取代的或单或多取代的，特别是被 OCH_3 取代。

20

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的氮甲基-苯基-环己酮衍生物，其特征在于

X 选自：

25 H，F，Cl，OH， CF_3 ， $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$ 或 $OC(O)R^7$ ，其中 $R^7 = H$ ； C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基，它们各自是支链或直链以及单-或多取代的或未取代的；

优选 H，F，Cl，OH， $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$ 或 $OC(O)R^7$ ，其中 $R^7 = C_1-C_4$ -烷基，优选 CH_3 ，特别是 H 或 OH；

30

或者

如果化合物不含 X，见式 Ia，则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键；

而 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 则具有前述权利要求所定义的含义之一。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的氨基-苯基-环己酮衍生物, 其特征在于:

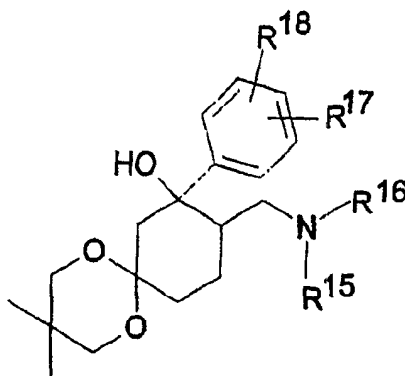
5 R^3 和 R^4 彼此独立地选自支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C_1 - C_4 -烷基, 优选 CH_3 ,

或者

R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代的或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,

而 R^1 , R^2 和 X 则具有前述权利要求中所定义的含义之一。

10 7. 制备权利要求 1 的式 Ia 或其中 $X=H$ 的式 I 的氨基-苯基-环己酮衍生物的方法, 其特征为在室温下使式 II 化合物与酸, 优选与盐酸、甲酸或乙酸反应:

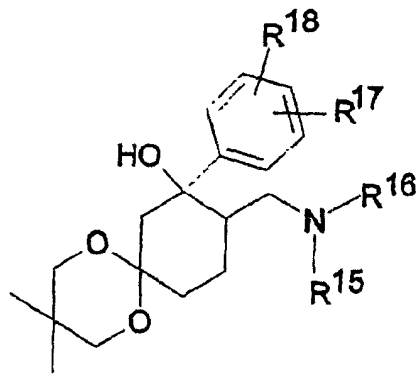


II

15 其中 R^{15} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^3 , R^{16} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^4 , R^{17} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^1 以及 R^{18} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^2 ,

20 然后纯化式 Ia 产物, 或者利用催化活化氢进行氢化, 优选采用吸附在载体物质如活性炭上的铂或钨作为催化剂, 并优选在乙酸乙酯或 C_1 - C_4 -烷基醇中, 于 0.1 - 10 巴压力和/或 $20^\circ C$ - $80^\circ C$ 的温度下进行, 随后纯化生成的其中 $X=H$ 的式 I 产物。

8. 制备权利要求 1 的其中 $X \neq H$ 的式 I 氨基-苯基-环己酮衍生物的方法, 其特征是在 $0^\circ C$ - $5^\circ C$ 的温度使下式 II 化合物与酸, 优选与盐酸反应:



II

其中 R^{15} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^3 , R^{16} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^4 , R^{17} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^1 以及 R^{18} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^2 ,

然后纯化如此形成的其中 $X=OH$ 且 $R^{15} - R^{18}$ 保持不变的式 I 产物, 或者进行进一步的加工, 其中, 如果要将 X 加工为 F , Cl , Br , I 或 CF_3 , 以及如果要将 X 加工为 OR^{13} , 其中 R^{13} 具有权利要求 1 中所述的含义之一, 则用下述式 III 卤化物来醚化 $X=OH$ 的基团:

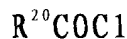
10



III

其中 R^{19} 具有类似于 R^{13} 的含义, 或者如果 $X = O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ 或 $OC(O)R^{13}$, 其中 R^{13} 具有权利要求 1 中所述的含义之一, 则将 $X=OH$ 基团用式 IV 的酰氯或 $Cl-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$ 酯化:

15

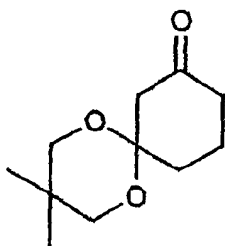


IV

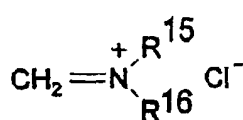
其中 R^{20} 具有类似于 R^{13} 的含义, 最后纯化所得产物。

9. 根据权利要求 7 或 8 之一的方法, 其特征在于为了制备式 II 原料, 首先使 3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-酮:

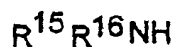
20



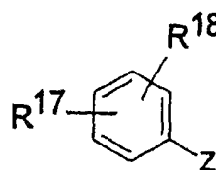
与式 V 的亚胺盐或与式 VI 的醛和胺反应:



V



VI



VII

- 5 其中 R^{15} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^3 且 R^{16} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^4 ,

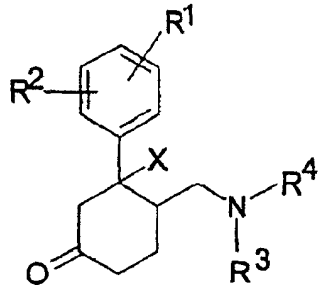
然后将如此得到的曼尼希碱与式 VII 有机金属化合物(其中代表 MgCl , MgBr , MgI 或锂, 且 R^{17} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^1 以及 R^{18} 的含义相应于权利要求 1 中的 R^2) 在 -70°C 至 60°C 的温度下反应, 优选在乙醚和/或四氢呋喃中进行。

10. 根据权利要求 7-9 中任一项的方法, 其特征是在结束纯化之前, 将带有至少一个 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 和/或 $\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$ 基团的过程产物用 KOH 溶液或 NaOH 溶液在甲醇中于 40°C - 60°C 下加以水解。

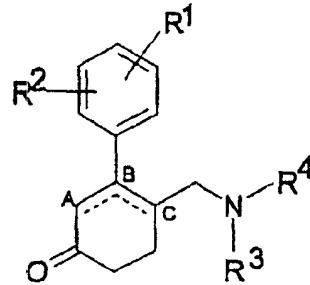
11. 根据权利要求 7-10 中任一项的方法, 其特征是在式 II-VII 的 R^{15} - R^{20} 中, 至少一个 OH 基团已经被 $\text{OSi}(\text{Ph})_2$ 叔丁基基团取代, 至少一个 SH 基团已经被 S-p-甲氧基苄基 取代和/或至少一个 NH_2 基团已经被 NO_2 基团取代, 并且在临进行终产物纯化之前, 利用四丁基氟化铵在四氢呋喃中除去至少一个 $\text{OSi}(\text{Ph})_2$ 叔丁基基团, 和/或至少一个对-甲氧基苄基基团用金属胺优选氨基钠除去, 和/或至少一个 NO_2 被还原为 NH_2 基团。

12. 药物, 其包括至少一种其非对映体或对映体形式以及游离碱

或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式的通式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物作为活性化合物：



I



Ia

5 其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 ，其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，其中 R^5 选自：

10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 所取代，其中 R^6 选自：

15 H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$ ，其中 R^7 选自：

20 H; C_1-C_{18} -烷基， C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 所取代，其中 R^8 选自：

H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是

- 支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；
 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；
 芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；或
 NR^9R^{10} ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自：
- 5 H ， $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -烷基， $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{11} 所取代，其中 R^{11} 选自：
- 10 H ， $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基， $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；
 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；
 芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；
 或者
 R^9 和 R^{10} 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的
 15 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{12} 所取代，其中 R^{12} 选自：
- 20 H ， $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基， $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；
 或者
 R^1 和 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所形成的萘基体系可以是
 单-或多取代的，
 X 选自：
- 25 H ， F ， Cl ， Br ， I ， CF_3 ， $\text{O-S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ ， OR^{13} 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，其中 R^{13} 选自：
- 30 H ； $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基， $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代；
 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；
 芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；
 或者
 如果化合物不含 X，见式 Ia，则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原

子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自:

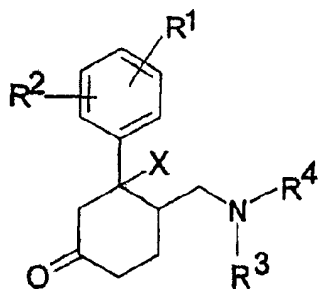
5 H; C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

10 或者

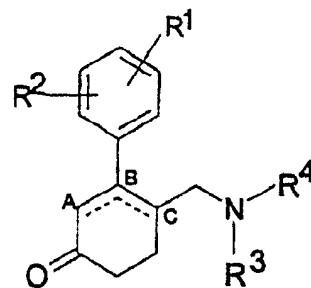
R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代, 其中 R^{14} 选自:

15 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

13. 根据权利要求 12 的药物, 其特征是在通式 I 和 Ia 中



I



Ia

彼此独立地:

20 $R^1 = R^5$, 其中 R^5 选自:

H, F, Cl, Br, I, CHF_2 , CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代的; 取代或未取代的芳基, OR^7 , $C(O)OR^7$ 或 SR^7 , 其中 R^7 选自:

H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基;
 优选 H, CF₃ 或 CH₃,

或 S(O₂)NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地选自:

H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基;

5 其中特别优选 R¹ = R⁵, 其中的 R⁵ 选自:

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃,
 OC₂H₅, C(O)OCH₃ 或 C(O)OC₂H₅, 或苯基,

和/或 R² = R⁵, 其中 R⁵ 选自:

10 H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-烷基, C₂-C₄-链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的, 优选 CF₃; OR⁷, 其中 R⁷ 选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基, 优选 CH₃;

和/或 R¹ 和 R² 具有不同的含义, 或者 R¹ 与 R² 一起形成 -CH=CH-CH=CH-, 其中所形成的萘环系可以是单-或多取代的, 优选被卤素、OC₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷基取代 (其中后两个取代基可以是未取代的或单或多取代的), 特别是被 OCH₃ 取代。

和/或 X 选自:

20 H, F, Cl, OH, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ 或 OC(O)R⁷, 其中 R⁷ = H; C₁-C₄-烷基或 C₂-C₄-链烯基, 它们各自是支链或直链以及单-或多取代的或未取代的;

优选 H, F, Cl, OH, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃ 或 OC(O)R⁷, 其中 R⁷ = C₁-C₄-烷基, 优选 CH₃, 特别是 H 或 OH;

或者

25 如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

和/或 R³ 和 R⁴ 彼此独立地选自:

支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C₁-C₄-烷基, 优选 CH₃;

或者

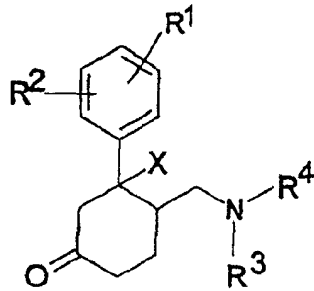
30 R³ 和 R⁴ 一起形成 C₃-C₇ 环烷基, 其为饱和或不饱和的以及单-或多取代的或未取代的,

和/或 R¹, R², X, R³ 和/或 R⁴ 具有前述权利要求中所述的含义之一。

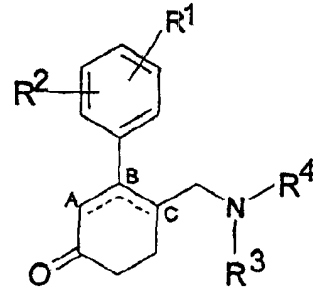
14. 根据权利要求 12 的药物, 其包括至少一种选自如下的游离碱形式或与生理上可耐受的酸所成盐(特别是盐酸盐)形式的氨基-苯基-环己酮衍生物作为活性化合物:

- 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 5 · 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮], 或
- 10 · 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮,
- 4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 15 · 4-二甲氨基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-萘-2-基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-萘-2-基-环己酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 20 · 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(2-甲氧基-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-联苯-4-基-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮;
- 25 · 3-(3-二氟甲基-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,4-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 30 · 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮。

15. 至少一种非对映体或对映体形式以及游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式的通式 I 或 Ia 的氨基-苯基-环己酮衍生物在制备用于治疗疼痛的药物方面的应用：



I



Ia

5

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 ，其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，其中 R^5 选自：

10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 所取代，其中 R^6 选自：

15 H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$ ，其中 R^7 选自：

20 H, C_1-C_{18} -烷基， C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 所取代，其中 R^8 选自：

- H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或
- 5 NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰或 S(O₂)NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹和 R¹⁰彼此独立地选自:
H, C₁-C₁₈-烷基, C₂-C₁₈-链烯基或 C₂-C₁₈-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹¹ 所取代, 其中 R¹¹ 选自:
- 10 H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
- 或者
- 15 R⁹和 R¹⁰一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹² 所取代, 其中 R¹² 选自:
H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 20 或者
- R¹和 R²一起形成-CH=CH-CH=CH-, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,
- X 选自:
- H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³或 OC(O)R¹³,
- 25 其中 R¹³ 选自:
H; C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;
- 30 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
- 或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自:

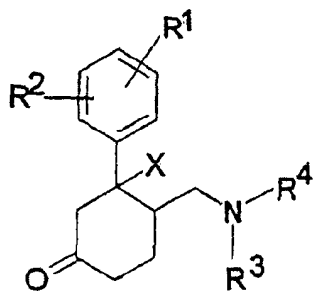
- 5 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
- 10 未取代的;

或者

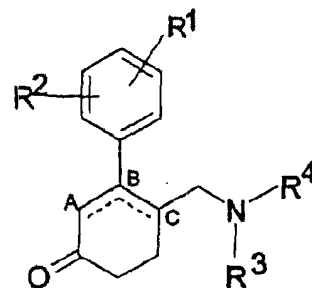
R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代, 其中 R^{14} 选自:

- 15 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

16. 至少一种其非对映体或对映体形式以及其游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐 (特别是盐酸盐) 形式的通式 I 或 Ia 的氨基-苯基-环己酮衍生物在制备用于治疗炎症性和变态反应、抑郁症、药物和/或酒精滥用、胃炎、心血管病、呼吸道疾病、咳嗽、精神病和/或癫痫, 特别是尿失禁、瘙痒和/或腹泻的药物方面的应用:
- 20



I



Ia

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 , 其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的, 其中 R^5 选自:

5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基, C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 所取代, 其中 R^6 选自:

10 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
 OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$, 其中 R^7 选自:

15 H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 所取代, 其中 R^8 选自:

20 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或
 NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $S(O_2)NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自:

25 H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{11} 所取代, 其中 R^{11} 选自:

30 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
或者

R^9 和 R^{10} 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{12} 所取代, 其中 R^{12} 选自:

5 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

或者

R^1 和 R^2 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,

X 选自:

10 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} 或 $OC(O)R^{13}$, 其中 R^{13} 选自:

H; C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;

15 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

20 如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自:

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

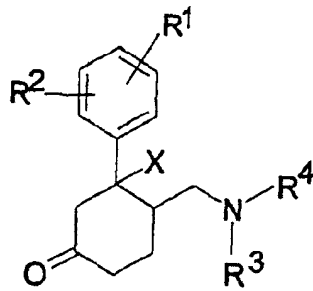
25 或者

30 R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代, 其中 R^{14} 选自:

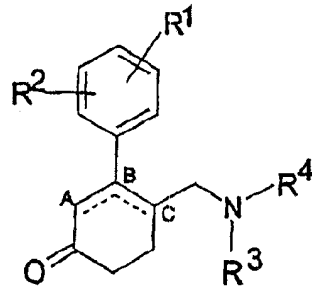
H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

17. 根据权利要求 15 或 16 之一的用途, 其特征是在通式 I 和 Ia 中

5



I



Ia

彼此独立地:

R¹ = R⁵, 其中 R⁵ 选自:

10 H, F, Cl, Br, I, CHF₂, CF₃, NO₂, NH₂; C₁-C₄-烷基或 C₂-C₄-链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代的; 取代或未取代的芳基; OR⁷, C(O)OR⁷ 或 SR⁷, 其中 R⁷ 选自:

H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基; 优选 H, CF₃ 或 CH₃,

或 S(O₂)NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地选自:

15 H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基;

其中特别优选 R¹ = R⁵, 其中的 R⁵ 选自:

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃ 或 C(O)OC₂H₅, 或苯基,

和/或 R² = R⁵, 其中 R⁵ 选自:

20 H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-烷基, C₂-C₄-链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的, 优选 CF₃; OR⁷, 其中 R⁷ 选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基, 优选 CH₃;

和/或 R^1 和 R^2 具有不同的含义, 或者 R^1 与 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中所形成的萘环系可以是单-或多取代的, 优选被卤素、 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基取代 (其中后两个取代基可以是未取代的或单或多取代的), 特别是被 OCH_3 取代。

5 和/或 X 选自:

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 = \text{H}$; C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基, 它们各自是支链或直链以及单-或多取代的或未取代的;

10 优选 H, F, Cl, OH, $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 = \text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基, 优选 CH_3 , 特别是 H 或 OH;

或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

和/或 R^3 和 R^4 彼此独立地选自:

15 支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C_1-C_4 -烷基, 优选 CH_3 ;

或者

R^3 和 R^4 一起形成 C_3-C_7 环烷基, 其为饱和或不饱和的以及单-或多取代的或未取代的,

20 和/或 R^1 , R^2 , X, R^3 和/或 R^4 具有前述权利要求中所述的含义之一。

18. 根据权利要求 15 或 16 之一的用途, 其特征是使用至少一种选自如下的游离碱形式或与生理上可耐受的酸所成盐 (特别是盐酸盐) 形式的氨甲基-苯基-环己酮衍生物作为活性化合物:

25 · 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮], 或

30 · 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮,

· 4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己-2-烯酮;

· 4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己-2-烯酮;

- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-萘-2-基-环己-2-烯酮;
- 5 · 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-萘-2-基-环己酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(2-甲氧基-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己
- 10 酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-联苯-4-基-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮;
- 3-(3-二氟甲基-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 15 · 3-(3,4-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 20 · 外消旋-顺-3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮。

氨甲基-苯基-环己酮衍生物

5 本发明涉及氨甲基-苯基-环己酮衍生物以及它们的制备方法，所述氨甲基-苯基-环己酮衍生物在制药方面的应用以及包含氨甲基-苯基-环己酮衍生物的药物。

慢性或非慢性疼痛的治疗在医学中极为重要。全世界都需要对患者适宜且高度有效的靶向治疗慢性和非慢性疼痛的疼痛疗法，这种靶向治疗对患者而言是成功且令人满意的疼痛疗法。近年来应用止痛药
10 领域和伤害感受基础研究方面出版的科学专著已经证实了这一点。

常规的阿片样物质例如吗啡在治疗重度和极重度疼痛方面十分有效。但由于已知的副作用，例如呼吸抑制、呕吐、镇静、便秘、上瘾、依赖性和产生耐受性，使得其应用受到限制。因此只有在特别的安全
15 预防措施下（例如特殊的处方规定）才能长期或较大剂量施用它们（Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990）。另外，它们对有些疼痛（特别是神经疼痛情形）显示出较低活性。

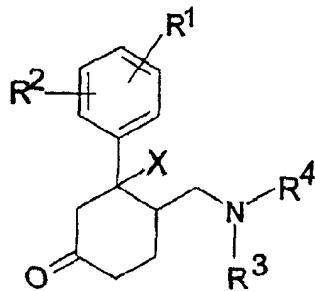
盐酸曲马朵 - (1RS, 2RS)-2-[(二甲基氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐 - 是另一类治疗重度疼痛的已知治疗物。在中枢
20 神经系统作用的镇痛药中占有特殊的位置，因为这一活性化合物能够对疼痛产生强抑制作用且无阿片样物质的已知副作用（J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)），曲马朵的对映体以及曲马朵代谢物的对映体均参与镇痛作用（J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)）。不用说，曲马朵同样不存在有副作用。

25 取代的氨甲基-苯基-环己酮衍生物早已记载于 DE 195 25 137A1 (Grünenthal GmbH)内，例如记载在德国专利申请 198 30 105.7-44 (Grünenthal GmbH)中。然而，这些化合物始终为合成前体，不能称作药物活性化合物，或说成具有镇痛活性。

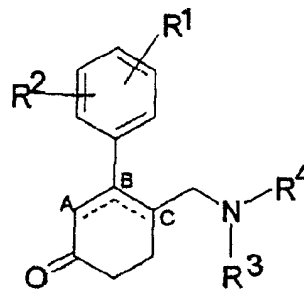
本发明的基本目的是提供具有镇痛作用且适于治疗疼痛的物质。
30 而且这些物质应当具有尽可能低的副作用，例如恶心、呕吐、依赖性、呼吸抑制或便秘。

这一目的由本发明的氨甲基-苯基-环己酮衍生物实现。本发明因

此提供了其非对映体或对映体形式以及游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式的通式 I 或 Ia 的氯甲基-苯基-环己酮衍生物：



I



Ia

5

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 ，其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，其中 R^5 选自：

10 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 取代，其中 R^6 选自：

15 H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$ ，其中 R^7 选自：

20 H, C_1-C_{18} -烷基， C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 取代，其中 R^8 选自：

- H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或
- 5 NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰或 S(O₂)NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹和 R¹⁰彼此独立地选自:
- H, C₁-C₁₈-烷基, C₂-C₁₈-链烯基或 C₂-C₁₈-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹¹取代, 其中 R¹¹选自:
- 10 H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
- 或者
- 15 R⁹和 R¹⁰一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹²所取代, 其中 R¹²选自:
- H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;
- 20 或者
- R¹和 R²一起形成-CH=CH-CH=CH-, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,
- X 选自:
- H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³或 OC(O)R¹³,
- 25 其中 R¹³选自:
- H; C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;
- 30 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;
- 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;
- 或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自:

- 5 H, C_1 - C_{10} -烷基, C_2 - C_{10} -链烯基或 C_2 - C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3 - C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3 - C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代, 其中 R^{14} 选自:

- 15 H, C_1 - C_{10} -烷基, C_2 - C_{10} -链烯基或 C_2 - C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

另一方面, 本发明不要求:

- 这些化合物, 其中 $X=OH$, $R^2=H$, R^3 和 $R^4 = CH_3$, 同时 R^1 为 R^5 ,
 20 其中 $R^5 = OR^7$, 其中 $R^7 = H$, CH_3 或未取代的或取代的吡啶基、噻吩基、噻唑基或苯基, 或者 $R^5 = OC(O)OR^7$, 其中 $R^7 = C_1$ - C_5 -烷基, 或者 $R^5 = OC(O)R^7$, 其中 $R^7 = C_1$ - C_5 -烷基, $NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -烷基, $C_6H_4-OC(O)C_{1-3}$ -烷基, $C_6H_4-CH_2-N(C_{1-4}$ -烷基) $_2$, $C_6H_4-CH_2-(N-4$ -吗啉代)或 $CHZ'-NHZ''$, 其中 Z' 与 Z'' 相同或不同, 并且选自 H
 25 或 C_{1-6} -烷基,

· 或这些化合物, 其中 $X=H$, 或按照式 Ia 在碳原子 A 与碳原子 B 之间形成双键, $R^2 = H$, R^3 和 $R^4 = C_{1-6}$ -烷基, 芳基或 C_{3-7} -环烷基, 同时 R^1 为 H, C_{1-6} -烷氧基, $O-C_{3-7}$ -环烷基, O -芳基或 O -杂环基。

- 30 关于烷基、链烯基、炔基和环烷基以及“相应的杂环基”, 其中的术语“取代的”在本发明上下文中应理解是指氢基被 F、Cl、Br、I、 NH_2 、SH 或 OH 取代, 多取代的基团应理解是指在不同或相同的原

子上被取代一次以上的基团，例如在同一碳原子上取代三次，如 CF_3 的情形，或者在不同的位置取代三次，例如 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2-$ 的情形。

而且， $-\text{C}(\text{O})-$ 表示：

5



这同样适用于 $-\text{C}(\text{S})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ 和 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 。

在本发明上下文中，术语“ C_1-C_8 -烷基”或“ C_1-C_{10} -烷基”分别表示含有 1 至 8 或 10 个碳原子的烃类。可提及的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁烷、仲丁基、叔丁基、正戊烷、新戊基、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷或正癸烷。

在本发明上下文中，术语“ C_1-C_{18} -烷基”表示含有 1-18 个碳原子的烃类。可提及的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁烷、仲丁基、叔丁基、正戊烷、新戊基、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷、正癸烷、正-十一烷、正-十二烷、正-十三烷、正-十四烷、正-十五烷、正-十六烷、正-十七烷或正-十八烷，它们是未取代的或单或多取代的。

在本发明上下文中，术语“ C_2-C_{10} -链烯基”或“ C_2-C_{10} -炔基”或“ C_2-C_{18} -链烯基”或“ C_2-C_{18} -炔基”分别表示含有 2-8 个或 2-18 个碳原子的烃类。可提及的实例为丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基或辛烯基，它们各自是未取代的或单-或多取代的，或者丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基或辛炔基，它们各自是未取代的或单-或多取代的。

在本发明上下文中，术语“ C_3-C_7 -环烷基”表示含有 3-7 个碳原子的环烃。可提及的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基或环庚烯基，它们是饱和或不饱和的以及未取代的或单或多取代的。在本发明上下文中，“相应的杂环基”应理解为是指环中一个碳原子被 S、O 或 N 取代的 C_3-C_7 -环烷基。其可提及的实例为吡咯烷、吡喃、硫戊环、哌啶或四氢吡喃。

在本发明上下文中，术语“芳基”表示苯基或萘基。

30

在本发明上下文中，术语“烷基芳基”表示被至少 C_1-C_{10} -亚烷基

取代的芳基，术语芳基和烷基具有上述相同含义。在该基团中，可特别提及苄基。

在本发明上下文中，术语“杂芳基”表示 5-或 6-元芳族化合物，它们可任选地具有稠合环系，并且含有一个或两个选自氮、氧和/或硫的杂原子。在该基团中，可提及的实例为咪喃、噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉、酞嗪或喹唑啉。

就芳基、烷基芳基或杂芳基而言，在本发明上下文中，单-或多取代应理解为表示环系在一个或多个不同原子上被 F、Cl、Br、I、NH₂、SH、OH、CF₃；单-或多取代的或未取代的 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₂-C₈-链烯基、C₂-C₈-炔基；或芳基（特别是苯基）所取代。

在本发明上下文中，术语“与生理上可耐受的酸形成的盐”应理解为表示特定的活性化合物与生理上可耐受的无机或有机酸形成的盐，特别是当用于人和/其它哺乳动物的情况下更是如此。特别优选盐酸盐。

根据本发明，在优选的式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物中，R¹ = R⁵，其中 R⁵选自：

H, F, Cl, Br, I, CHF₂, CF₃, NO₂, NH₂; C₁-C₄-烷基或 C₂-C₄-链烯基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代的；取代或未取代的芳基，OR⁷, C(O)OR⁷或 SR⁷，其中 R⁷选自：

H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基；优选 H, CF₃或 CH₃，

或 S(O₂)NR⁹R¹⁰，其中 R⁹和 R¹⁰彼此独立地选自：

H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基；

其中特别优选 R¹ = R⁵，其中的 R⁵选自：

H, F, Cl, OH, CH₃, C₂H₅, C₂H₃, CHF₂, CF₃, SCH₃, OCF₃, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅或苯基，

而 R²、X、R³和 R⁴则具有上面早已描述的含义之一。

根据本发明，在进一步优选的式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物中，R² = R⁵，其中 R⁵选自：

H, F, Cl, Br, I, SCH₃; C₁-C₄-烷基，C₂-C₄-链烯基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，优选 CF₃；OR⁷，其中 R⁷选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基，优

选 CH_3 ;

而 R^1 、 X 、 R^3 和 R^4 则具有上面早已描述的含义之一。

5 根据本发明, 在进一步优选的式 I 或 Ia 的氨基-苯基-环己酮衍生物中, R^1 和 R^2 具有不同含义, 或者 R^1 与 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中所形成的萘环系可以被单-或多取代的, 优选被卤素、 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基取代 (其中后两个取代基可以是未取代的或单或多取代的), 特别是被 OCH_3 取代。

根据本发明, 在同样优选的式 I 或 Ia 的氨基-苯基-环己酮衍生物中, X 选自:

10 H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 = \text{H}$; 支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基;

优选 H, F, Cl, OH, $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 = \text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基, 优选 CH_3 , 特别是 H 或 OH;

15 或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

而 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 则具有上面早已定义的含义之一。

20 根据本发明, 在进一步的式 I 或 Ia 的氨基-苯基-环己酮衍生物中:

R^3 和 R^4 彼此独立地选自支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C_1-C_4 -烷基, 优选 CH_3 ,

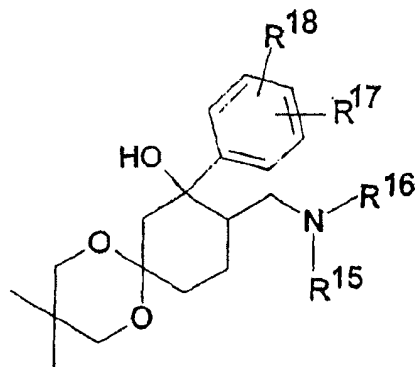
或者

25 R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代的或未取代的 C_3-C_7 环烷基,

而 R^1 , R^2 和 X 则具有上面早已定义的含义之一。

本发明还提供了制备本发明上面早已描述的式 Ia 或其中 $\text{X} = \text{H}$ 的式 I 的氨基-苯基-环己酮衍生物的方法, 即在室温下使式 II 化合物与酸 (优选盐酸、甲酸或乙酸) 反应:

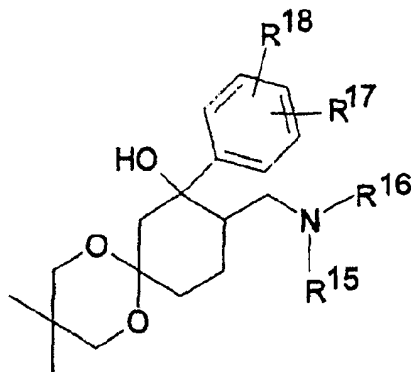
30



II

其中如上所述 R^{15} 具有与 R^3 相应的含义, R^{16} 具有与 R^4 相应的含义, R^{17} 具有与 R^1 相应的含义以及 R^{18} 具有 R^2 相应的含义。式 Ia 产物然后纯化作为终产物, 或者利用催化活化氢氢化而生成其中 $X=H$ 的式 I 产物, 随后纯化。氢化优选采用吸附在载体如活性炭上的铂或钨作为催化剂在乙酸乙酯或 C_1-C_4 -烷基醇中, 于 0.1 - 10 巴压力和/或 $20^\circ\text{C}-80^\circ\text{C}$ 的温度下进行。

本发明还提供了制备本发明前面已经描述过的其中 $X \neq H$ 的式 I 氨基-甲基-苯基-环己酮衍生物的方法, 即在 $0^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$ 温度下使式 II 化合物与酸 (优选盐酸、甲酸或乙酸) 反应:



II

其中如上所述 R^{15} 具有与 R^3 相应的含义, R^{16} 具有与 R^4 相应的含义, R^{17} 具有与 R^1 相应的含义以及 R^{18} 具有 R^2 相应的含义。其中 $X=OH$ 且 $R^{15} - R^{18}$ 保持不变的式 I 产物然后可以作为终产物进行纯化, 或者进行进一步

的加工。如果要将产物转化为 X 为 F, Cl, Br, I 或 CF₃ 的化合物, 可以用已知方法将 X 所示的 OH 基团转换为 F 或 Cl 或 Br 或 I 或 CF₃。如果要将产物转化为其中 X 为 OR¹³ (其中 R¹³ 具有上面早已定义的含义) 的化合物, 可以用下述式 III 卤化物醚化 X 所示的 OH 基团:

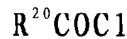
5



III

其中 R¹⁹ 具有类似于 R¹³ 的含义。如果要将产物转化为其中 X 为 O-S(O₂)-C₆H₄-CH₃ 或 OC(O)R¹³ (其中 R¹³ 具有上面早已定义的含义) 的化合物, 可以用下面的式 IV 酰氯或 Cl-S(O₂)-C₆H₄-CH₃ 酯化 X 所示的 OH 基团:

10

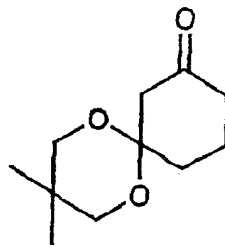


IV

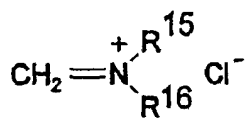
其中 R²⁰ 具有类似于 R¹³ 的含义。最后纯化终产物。

本发明还提供了上述方法中式 II 原料的制备方法。在该方法中, 3, 3-二甲基-1, 5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-酮:

15



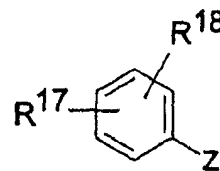
首先与式 V 的亚胺盐或与醛和式 VI 胺反应:



V



VI



VII

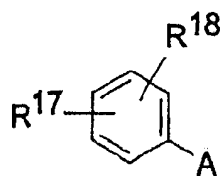
20

如上所述, 其中 R¹⁵ 具有与 R³ 相应的含义, R¹⁶ 具有 R⁴ 的相应含义。

按此方法得到的曼尼希碱然后与式 VII 有机金属化合物在 -70°C

至 60°C 的温度下反应，其中 Z 代表 MgCl, MgBr, MgI 或锂，并且如上所述 R¹⁷ 具有 R¹ 的相应含义以及 R¹⁸ 具有 R² 的相应含义。该反应用的优选溶剂为乙醚或四氢呋喃。与式 VII 格利雅化合物的反应可以在加有或不加夹带剂 (entraining reagent) 的情形下进行。如果使用夹带剂，优选 1,2-二溴乙烷。

其中 Z 代表 MgCl, MgBr 或 MgI 的式 VII 格利雅化合物主要从市场上购得，但也可以由式 VIII 卤化物与镁反应制备，其中式 VIII 化合物中的 A 代表 Cl, Br 或 I，并且如上所述 R¹⁷ 具有 R¹ 的相应含义，而 R¹⁸ 则具有 R² 的相应含义。其中 Z 代表 Li 的式 VII 有机锂化合物可以通过其中 A 代表 Cl, Br 或 I 的式 VIII 卤化物与例如正丁基锂/己烷溶液的卤素-锂交换反应制得。



VIII

在所述反应条件下 OH、SH 和 NH₂ 基团可能会发生不希望的副反应。为此优选采用保护基对这些基团加以保护，或者在 NH₂ 的情形下可以用 NO₂ 代替，并且在纯化前的最后一步反应中除去保护基，或者还原 NO₂ 基团。本申请因此还提供了改进的上述方法，其中在式 II-VII，以及任选的 VIII 的 R¹⁵-R²⁰ 中，至少一个 OH 基团被 OSi(Ph)₂ 叔丁基基团取代，至少一个 SH 基团被 S-对-甲氧基苄基取代和/或至少一个 NH₂ 基团被 NO₂ 基团取代，并且在全部反应步骤结束之后和终产物纯化之前，利用四丁基氟化铵在四氢呋喃中除去至少一个 OSi(Ph)₂ 叔丁基基团，和/或至少一个对-甲氧基苄基基团用金属胺（优选氨基钠）除去，和/或至少一个 NO₂ 被还原为 NH₂ 基团。

此外，羧酸或硫代羧酸基团在所述反应条件的某些情形下是不稳定的，因此优选采用其甲酯进行反应，随后在全部反应步骤结束之后但在纯化之前利用 KOH 溶液或 NaOH 溶液在甲醇中于 40°C-60°C 下水解过程产物。本发明因此还提供了一种改进的上述方法，其中在全部反

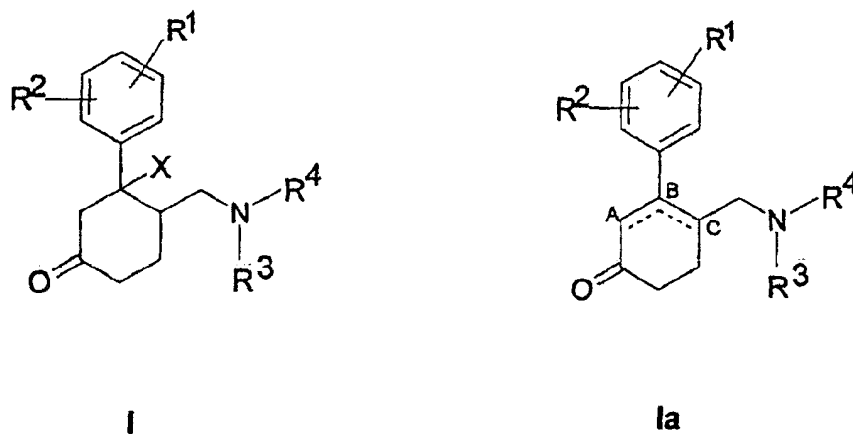
应步骤结束之后但在作为终产物纯化之前，将带有至少一个 $C(O)OCH_3$ ， $OC(O)OCH_3$ 和/或 $C(S)OCH_3$ 基团的过程产物用 KOH 溶液或 $NaOH$ 溶液在甲醇中于 $40^\circ C - 60^\circ C$ 下加以水解。

各反应步骤中得到的化合物采用结晶或柱色谱方法纯化。

- 5 式 I 或 Ia 的化合物可采用本领域已知的方法利用生理上可耐受的酸转化为它们的盐，这些酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸，富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸和/或天冬氨酸。盐的形成优选在溶剂中进行，如二异丙醚、乙酸烷基酯、丙酮和/或 2-丁酮。三甲基氯硅烷/水溶液特别适于制备盐酸盐。
- 10 盐。

本发明的氮甲基-苯基-环己酮衍生物是毒理学安全的，因此它们适合用作药物中的药物活性化合物。

- 15 本发明因此还提供了药物，其含有至少一种以其非对映体或对映体形式以及游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式存在的通式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物作为活性化合物：



其中

- 20 R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 ，其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，其中 R^5 选自：

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -

炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 取代，其中 R^6 选自：

5 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$, 其中 R^7 选自:

10 H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 取代, 其中 R^8 选自:

15 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或

NR^9R^{10} , $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $S(O_2)NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自:

20 H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{11} 取代, 其中 R^{11} 选自:

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

25 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

R^9 和 R^{10} 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{12} 所取代, 其中 R^{12} 选自:

30 H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

或者

R^1 和 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的，

X 选自：

- 5 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，
其中 R^{13} 选自：

H; C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环
10 中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代；

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

或者

如果化合物不含 X，见式 Ia，则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子
15 B 与碳原子 C 之间形成双键；

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自：

H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多
20 取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

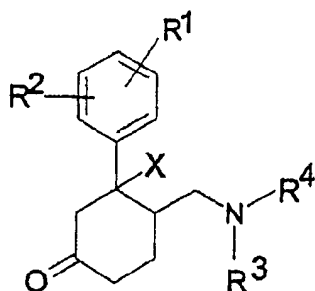
或者

25 R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代，其中 R^{14} 选自：

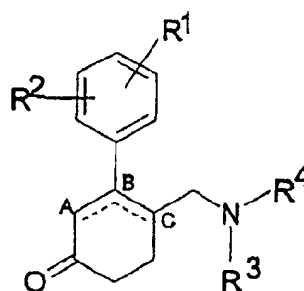
H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

30

优选的药物为这些，其中包括至少一种通式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物：



I



Ia

其中，彼此独立

$R^1 = R^5$ ，其中 R^5 选自：

- 5 H, F, Cl, Br, I, CHF_2 , CF_3 , NO_2 , NH_2 ; C_1 - C_4 -烷基或 C_2 - C_4 -链烯基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代的；取代或未取代的芳基， OR^7 , C(O)OR^7 或 SR^7 ，其中 R^7 选自：
H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1 - C_4 -烷基；优选 H, CF_3 或 CH_3 ，

- 10 或 $\text{S(O}_2\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自：

H；支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1 - C_4 -烷基；

其中特别优选 $R^1 = R^5$ ，其中的 R^5 选自：

H, F, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CHF_2 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , C(O)OCH_3 或 $\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$ ，或苯基，

- 15 和/或 $R^2 = R^5$ ，其中 R^5 选自：

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 ; C_1 - C_4 -烷基, C_2 - C_4 -链烯基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，优选 CF_3 ; OR^7 ，其中 R^7 选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1 - C_4 -烷基，优选 CH_3 ；

- 20 和/或 R^1 和 R^2 具有不同的含义，或者 R^1 与 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所形成的萘环系可以是单-或多取代的，优选被卤素、 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基取代（其中后两个取代基可以是未取

代的或单或多取代的), 特别是被 OCH_3 取代。

和/或 X 选自:

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$ 或 OC(O)R^7 , 其中 $\text{R}^7 =$
 H; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ -链烯基, 它们各自是支链或直链以及单-
 5 或多取代的或未取代的;

优选 H, F, Cl, OH, $\text{O-S(O}_2\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$ 或 OC(O)R^7 , 其中 $\text{R}^7 =$
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基, 优选 CH_3 , 特别是 H 或 OH;

或者

10 如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原
 子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

和/或 R^3 和 R^4 彼此独立地选自:

支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基, 优选
 CH_3 ;

或者

15 R^3 和 R^4 一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基, 其为饱和或不饱和的以及单-或多
 取代的或未取代的,

和/或 R^1 , R^2 , X, R^3 和/或 R^4 具有上面早已定义的含义之一。

20 本发明特别优选的药物包含至少一种选自如下的游离碱或与生理
 上可耐受的酸所成盐 (特别是盐酸盐) 形式的氮甲基-苯基-环己酮衍
 生物作为活性化合物:

· 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己
 酮],

· 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],

25 · 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮],

· 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮], 或

· 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮,

· 4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己-2-烯酮;

30 · 4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己-2-烯酮;

· 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;

· 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;

- 4-二甲氨基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-萘-2-基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-萘-2-基-环己酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 5 · 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(2-甲氧基-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己-2-烯酮;
- 10 · 外消旋-顺-3-联苯-4-基-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮;
- 3-(3-二氟甲基-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,4-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 15 · 4-二甲氨基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮。

本发明的药物除了含至少一种氨基-苯基-环己酮衍生物外，还

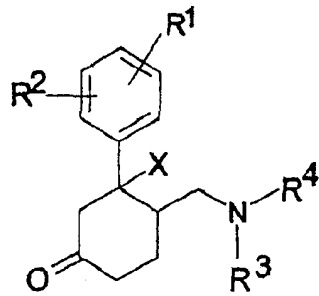
20 含有载体、填料、溶剂、稀释剂、着色剂和/或粘合剂，并且可以以注射液、滴剂或果汁剂(juices)的液态药物剂型或以颗粒剂、片剂、丸剂、贴剂、胶囊剂、膏药或气雾剂的半固态药物剂型的形式给用。辅助物质及其用量的选择取决于药物是通过口服、经口、肠胃外、静脉内、腹膜内、皮内、肌内、鼻内、经颊、直肠途径还是局部途径(例如

25 用于皮肤、粘膜或眼睛感染)给药。片剂、包衣片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴剂、果汁剂以及糖浆剂形式制剂都适合口服给药，而溶液、悬浮液、易再组干粉制剂和喷雾剂则适合非肠道给药、局部给药和吸入给药。本发明氨基-苯基-环己酮衍生物的溶解药库形式或贴剂形式(其中

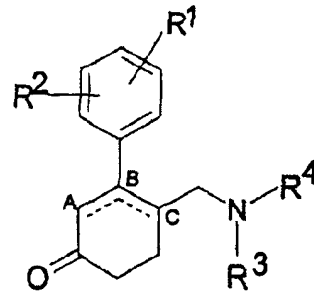
30 任选加有促透皮制剂)，是合适的透皮给药制剂。可以口服或透皮给药的制剂形式能够以延迟方式释放氨基-苯基-环己酮衍生物。给予患者的活性化合物的量随患者体重、给药方式、疾病症状与严重程度而变。通常给予 50 - 500 mg/kg 的至少一种氨基-苯基-环己酮衍生

物。

5 氮甲基-苯基-环己酮衍生物优选用于疼痛的治疗，因此，本发明还提供了至少一种以其非对映体或对映体形式以及游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式存在的通式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物在制备用于治疗疼痛的药物方面的应用：



I



Ia

其中

10 R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 ，其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的，其中 R^5 选自：

15 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 取代，其中 R^6 选自：

H, C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

20 OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$ ，其中 R^7 选自：

H, C_1-C_{18} -烷基， C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-

或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR⁸ 取代, 其中 R⁸ 选自:

H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

5 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或

NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ 或 S(O₂)NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地选自:

H, C₁-C₁₈-烷基, C₂-C₁₈-链烯基或 C₂-C₁₈-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-

10 或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹¹ 取代, 其中 R¹¹ 选自:

H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

15 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

R⁹ 和 R¹⁰ 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹² 所取代, 其中 R¹² 选自:

20 H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

或者

R¹ 和 R² 一起形成 -CH=CH-CH=CH-, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,

25 X 选自:

H, F, Cl, Br, I, CF₃, O-S(O₂)-C₆H₄-pCH₃, OR¹³ 或 OC(O)R¹³, 其中 R¹³ 选自:

H; C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-

30 或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；
或者

如果化合物不含 X，见式 Ia，则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键；

5 以及

R^3 ， R^4 彼此独立地选自：

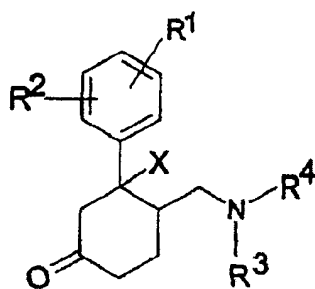
H， C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代；饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基；芳基或杂芳基，它们各自是单-或多取代的或未取代的；

或者

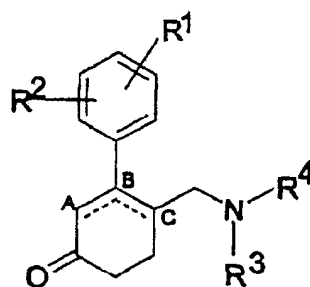
R^3 和 R^4 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基，或其相应的杂环基，其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{14} 所取代，其中 R^{14} 选自：

H， C_1-C_{10} -烷基， C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基，它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

20 令人惊奇的是，业已发现本发明的氨甲基-苯基-环己酮衍生物还非常适合于其它适应征，特别是适合用于治疗尿失禁、瘙痒和/或腹泻，以及其它适应症。本申请因此还提供了至少一种以其非对映体或对映体形式以及其游离碱或与生理上可耐受的酸形成的盐（特别是盐酸盐）形式存在的通式 I 或 Ia 的氨甲基-苯基-环己酮衍生物在制备用于
25 用于治疗炎症性和变态反应、抑郁症、药物和/或酒精滥用、胃炎、心血管病、呼吸道疾病、咳嗽、精神病和/或癫痫，特别是尿失禁、瘙痒和/或腹泻的药物方面的应用：



I



Ia

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地选自 R^5 或 YR^5 , 其中 $Y = C_1-C_{10}$ -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的,

5 其中 R^5 选自:

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_8 -烷基, C_2-C_8 -链烯基或 C_2-C_8 -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^6 取代, 其中 R^6

10

选自:
H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

OR^7 , $OC(O)R^7$, $OC(O)OR^7$, $OC(S)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)R^7$,

15

$C(S)OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$ 或 $S(O_2)R^7$, 其中 R^7 选自:

H, C_1-C_{18} -烷基, C_2-C_{18} -链烯基或 C_2-C_{18} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^8 取代, 其中 R^8 选自:

20

H, C_1-C_{10} -烷基, C_2-C_{10} -链烯基或 C_2-C_{10} -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的; 或

NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自:

H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环

5

中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{11} 取代, 其中 R^{11} 选自:

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

10

或者

R^9 和 R^{10} 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR^{12} 所取代, 其中 R^{12} 选自:

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自

15

是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的;

或者

R^1 和 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中所形成的萘基体系可以是单-或多取代的,

X 选自:

20 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{O-S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$, OR^{13} 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,

其中 R^{13} 选自:

H; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环

25

中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代;

饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基;

芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子

30

B 与碳原子 C 之间形成双键;

以及

R^3 , R^4 彼此独立地选自:

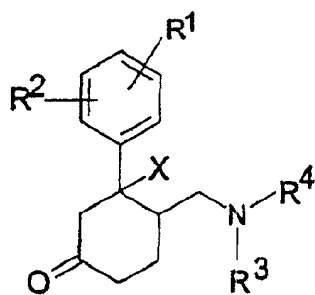
5 H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 N、S 或 O 所取代; 饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的烷基芳基; 芳基或杂芳基, 它们各自是单-或多取代的或未取代的;

或者

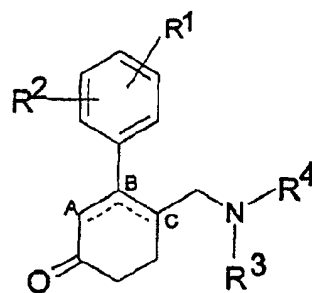
10 R³ 和 R⁴ 一起形成饱和或不饱和的以及单-或多取代或未取代的 C₃-C₇-环烷基, 或其相应的杂环基, 其中环中的一个 C 原子被 S、O 或 NR¹⁴ 所取代, 其中 R¹⁴ 选自:

H, C₁-C₁₀-烷基, C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的。

15 本发明优选至少一种通式 I 或 Ia 的氮甲基-苯基-环己酮衍生物的用途:



I



Ia

其中, 彼此独立

R¹ = R⁵, 其中 R⁵ 选自:

20 H, F, Cl, Br, I, CHF₂, CF₃, NO₂, NH₂; C₁-C₄-烷基或 C₂-C₄-链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代的或未取代的; 取代或未取代的芳基, OR⁷, C(O)OR⁷ 或 SR⁷, 其中 R⁷ 选自:

H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C₁-C₄-烷基; 优

选 H, CF_3 或 CH_3 ,

或 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自:

H; 支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1 - C_4 -烷基;

其中特别优选 $\text{R}^1 = \text{R}^5$, 其中的 R^5 选自:

5 H, F, Cl, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_3 , CHF_2 , CF_3 , SCH_3 , OCF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, 或苯基,

和/或 $\text{R}^2 = \text{R}^5$, 其中 R^5 选自:

H, F, Cl, Br, I, SCH_3 ; C_1 - C_4 -烷基, C_2 - C_4 -链烯基, 它们各自是支链或直链的以及单-或多取代或未取代的, 优选 CF_3 ; OR^7 ,
10 其中 R^7 选自支链或直链以及单-或多取代或未取代的 C_1 - C_4 -烷基, 优选 CH_3 ;

和/或 R^1 和 R^2 具有不同的含义, 或者 R^1 与 R^2 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中所形成的萜环系可以是单-或多取代的, 优选被卤素、 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基取代 (其中后两个取代基可以是未取代的或单或多取代的), 特别是被 OCH_3 取代。
15

和/或 X 选自:

H, F, Cl, OH, CF_3 , $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 =$
H; C_1 - C_4 -烷基或 C_2 - C_4 -链烯基, 它们各自是支链或直链以及单-或多取代的或未取代的;

20 优选 H, F, Cl, OH, $\text{O}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pCH}_3$ 或 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, 其中 $\text{R}^7 =$ C_1 - C_4 -烷基, 优选 CH_3 , 特别是 H 或 OH;

或者

如果化合物不含 X, 见式 Ia, 则碳原子 A 与碳原子 B 之间或碳原子 B 与碳原子 C 之间形成双键;

25 和/或 R^3 和 R^4 彼此独立地选自:

支链或直链以及单-或多取代的或未取代的 C_1 - C_4 -烷基, 优选 CH_3 ;
或者

R^3 和 R^4 一起形成 C_3 - C_7 环烷基, 其为饱和或不饱和的以及单-或多取代的或未取代的,

30 和/或 R^1 , R^2 , X, R^3 和/或 R^4 具有上面早已给出的含义之一。

特别优选至少一种选自如下的游离碱形式或与生理上可耐受的酸

所成盐（特别是盐酸盐）形式的氨基-苯基-环己酮衍生物的运用：

- 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 5 · 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮],
- 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮], 或
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮,
- 4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己-2-烯酮;
- 10 · 4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-萘-2-基-环己-2-烯酮;
- 15 · 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-萘-2-基-环己酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(2-甲氧基-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己
- 20 酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-联苯-4-基-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮;
- 3-(3-二氟甲基-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 25 · 3-(3,4-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 30 · 外消旋-顺-3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮。

本发明用下列实施例进一步说明，但不局限于此。

实施例

下列实施例说明本发明化合物及其制备，以及采用这些化合物进行的活性研究。

下述技术情报广泛适用：

5 所制备化合物的产率不是最佳收率。

所有温度均未经校正。

使用 Em Merck, Darmstadt 生产的硅胶 60 (0.040 - 0.063 mm) 作为柱色谱的固定相。

10 薄层色谱研究用 E. Merck, Darmstadt 生产的 HPTLC 预涂板(硅胶 60 F 254) 进行。

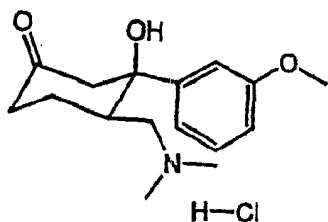
所有色谱研究用的流动相混合比始终是指体积/体积。

“醚”一词表示乙醚。

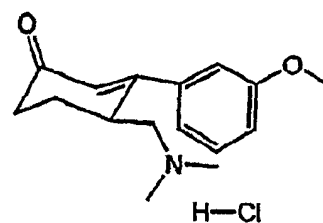
除另有说明外，使用沸点范围 50°C - 70°C 的石油醚。

15 实施例 1

外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮] (化合物 1) 和 4-二甲氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮 (化合物 6)



(1)

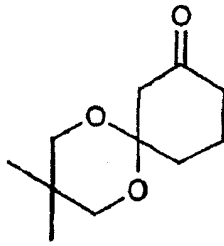


(6)

20

步骤 1

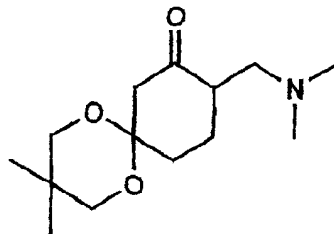
3,3-二甲基 1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-酮



向 3,000 ml 二氯甲烷中加入 448.5g 1,3-环己二酮、416g 2,2-二甲基-1,3-丙二醇和 12g 对-甲苯磺酸, 利用脱水器加热回流混合物 24 小时。待反应结束时冷却混合物到室温, 加入 2000 ml 32% 氢氧化钠溶液。分相, 有机相先用碳酸氢钠溶液 (44.4g 碳酸氢钠/850 ml 水) 洗涤, 然后再用 350ml 水洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 然后真空除去溶剂。从而得到 345g (理论收率的 50%) 3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺 [5.5] 十一烷-8-酮。

10 步骤 2:

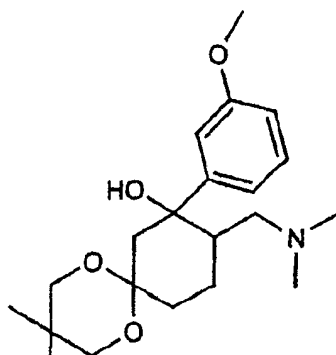
9-二甲氨基甲基-1,5-二氧杂螺 [5.5]-十一烷-8-酮



取 345g 3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺 [5.5] 十一烷-8-酮溶于 15 1900ml 分析级乙腈。冷却混合物到 0℃, 然后加入 140g N,N-二甲基亚甲基亚胺氯化物^磷和一滴乙酰氯。0℃ 搅拌混合物 6 小时。室温下静置反应混合物过夜。抽滤析出的白色固体物, 用丙酮洗涤, 进而真空干燥。由此得到 310g 9-二甲氨基甲基-1,5-二氧杂螺 [5.5] 十一烷-8-酮盐酸盐白色固体。为了释出碱, 将此固体物溶于水, 加入等摩尔量 20 饱和碳酸钠溶液。搅拌混合物 1 小时。混合物用 500 ml 乙酸乙酯萃取三次。硫酸钠干燥合并的有机相, 真空蒸发溶剂。从而得到 300g (理论收率的 68%) 9-二甲氨基甲基-1,5-二氧杂螺 [5.5] 十一烷-8-酮。

步骤 3:

9-二甲氨基甲基-8-(3-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-醇



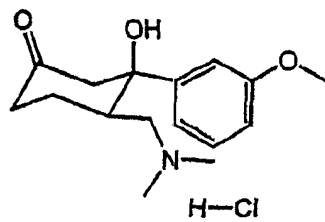
5

先向 150ml 分析级四氢呋喃中加入 36g 镁。然后逐滴加入 280.5g 3-溴茴香醚在 300 ml 分析级四氢呋喃中的溶液。反应混合物之后反应 1 小时，然后再冷却到 20℃。在此温度下逐滴加入 290g 9-二甲氨基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-酮在 700 ml 分析级四氢呋喃中的溶液。混合物在室温下反应过夜。然后在 10-15℃ 下依次滴加 200ml 20% 氯化铵溶液、300 ml 水和 100ml 32% 盐酸溶液。分相，水相用乙酸乙酯萃取(400 ml x 2)。有机相用硫酸镁干燥，进而真空蒸发溶剂。向如此得到的碱粗品中加入 1000ml 石油醚。稍后开始有标题化合物结晶析出。为了完成结晶，再加入 2100 ml 二异丙醚，随后 5℃ 搅拌混合物 2 小时。抽滤出固体物，用二异丙醚洗涤，然后真空干燥。从而得到 156g (理论产率的 41.2%) 白色固体物。

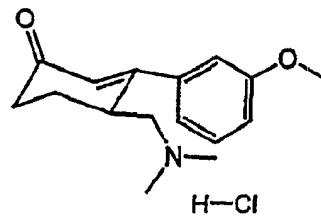
步骤 4

外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮] 盐酸盐 (1) 和 4-二甲氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮盐酸盐 (6)

20

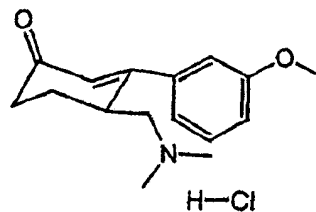


(1)



(6)

a) 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮盐酸盐 (化合物 6)



5

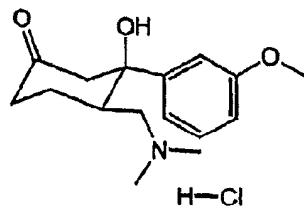
取 182g 9-二甲氨基甲基-8-(3-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-醇溶于 1200 ml 四氢呋喃, 冷却反应混合物到 5℃。在此温度下加入 600ml 32% 盐酸溶液和 600ml 水。室温搅拌混合物 72 小时。反应结束后在 5℃ 下加入 500ml 乙酸乙酯, 然后用 32% 氢氧化钠溶液调节反应混合物的 pH 至 12。分相, 水相用乙酸乙酯洗涤三次, 每次 300ml。合并的有机相然后用氯化钠饱和溶液洗涤两次, 每次 100ml, 进而以硫酸镁干燥, 接着除去溶剂。纯化通过形成盐酸盐的方式进行。为此, 将 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮碱溶于 500ml 丙酮, 加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤出析出的盐酸盐, 真空干燥。从而得到 63.6g (理论产率的 78.9%) 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮盐酸盐。

10

15

b) 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮]盐酸盐 (化合物 1)

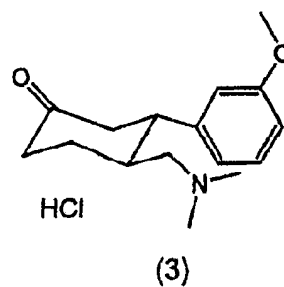
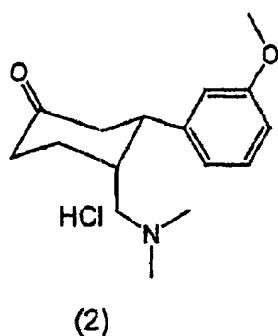
20



取 150g 9-二甲氨基-8-(3-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-8-醇溶于四氢呋喃，冷却此溶液到 -10°C 。然后逐滴加入 1000 ml 水与 32%盐酸(5:1)的混合物。5 $^{\circ}\text{C}$ 静置混合物过夜。然后加入 750 ml 乙醚，用 200 ml 32%氢氧化钠溶液调节 pH 至 12。分相，水相用乙酸乙酯萃取两次，每次 200ml。合并的有机相用 200 ml 饱和氯化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，然后真空蒸发溶剂。将外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮]溶于丙酮，加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤出已析出的盐酸盐，在真空下干燥。从而得到 67g (理论产率的 59%) 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮]盐酸盐。

实施例 2

外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮]盐酸盐(化合物 2)和外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己酮]盐酸盐(化合物 3)

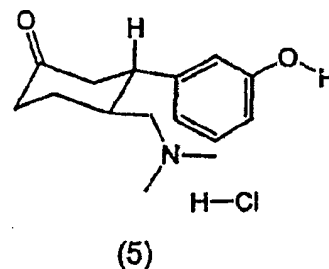
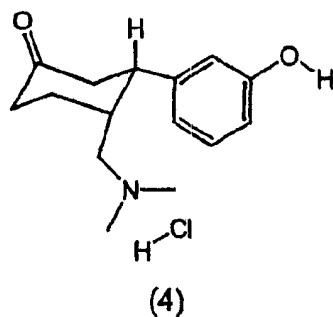


取 28.5g 4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮 [按照实施例 1 步骤 4a 制得]溶于 250ml 绝对乙醇内。在搅拌和通入干燥

氮气情形下加入 2.8g 钨-碳(10%)作为催化剂。然后在 0.2 巴压力下于 20℃氢化 5 小时。过滤后,真空蒸除溶剂,残留物通过硅胶柱色谱纯化,采用乙酸乙酯/甲醇/二异丙醚 = 4/1/5 作为洗脱剂。作为第一产物馏分,得到 7.5g 外消旋-顺-4-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)]-环己酮油状物。为制备盐酸盐,将此碱溶于丙酮,加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤析出的盐酸盐,真空干燥。从而得到 7.2g (理论产率的 25.4%)外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)]-环己酮盐酸盐。第二产物馏分给出 7.8g 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)]-环己酮,同样为油状物。为制备盐酸盐,将此碱溶于丙酮,加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤析出的盐酸盐,真空干燥。由此得到 7.4g (理论产率的 26.1%)外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)]-环己酮盐酸盐。

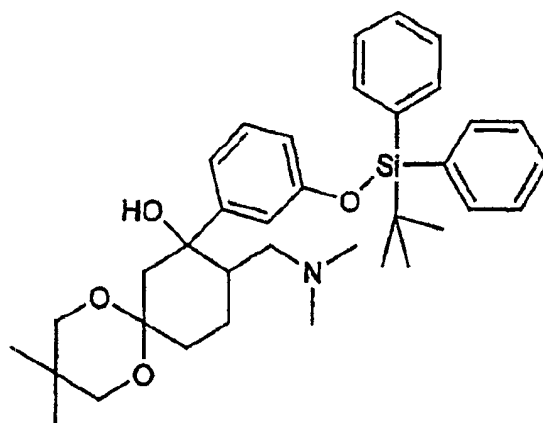
实施例 3

15 外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)]-环己酮(化合物 4)和外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)]-环己酮(化合物 5)



步骤 1

20 8-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基)-苯基]-9-二甲氨基甲基-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5,5]-十一烷-8-醇

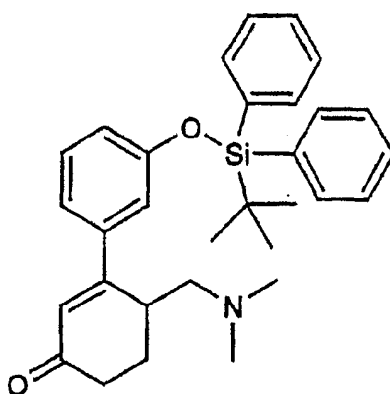


首先向四氢呋喃中加入 17.3g 镁屑。然后在微回流状态下逐滴加入 293g (3-溴-苯氧基)-叔丁基-二苯基硅烷/150ml 四氢呋喃。反应混合物 1 小时。之后于 20℃ 逐滴加入 142g 9-二甲氨基甲基-1,5-二氧杂-螺[5.5]十一烷-8-酮[按照实施例 1、步骤 2 制得]。室温搅拌混合物 10 小时。然后在 10-15℃ 下用 200 ml 20%氯化铵溶液、500ml 水顺序进行水解。水相用乙酸乙酯萃取两次，每次 300ml。硫酸镁干燥合并的有机相，然后真空蒸发溶剂。残留物通过硅胶纯化，使用乙酸乙酯/甲醇 = 9/1。从而得到 197g (理论收率的 60%) 标题化合物。

10

步骤 2

3-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基)-苯基]-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮

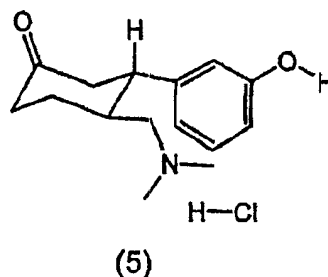
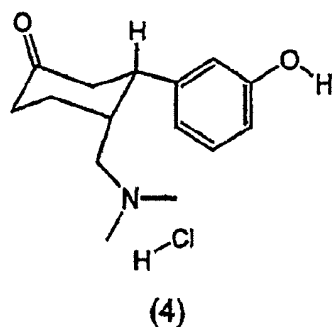


15

取 197g 8-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基)-苯基]-9-二甲氨基甲基-3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5.5]-十一烷-8-醇溶于四氢呋喃，冷却溶液到 5℃。在此温度下逐滴加入 300ml 浓盐酸与 300ml 水混合液。然后室温搅拌混合物 10 小时。在冰冷却下加入 400ml 乙酸乙酯，然后用 32% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12。分相，水相用乙酸乙酯萃取 (400ml x 3)。合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (100ml x 2) 洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸发溶剂。残留物通过硅胶纯化，采用乙酸乙酯/甲醇 = 1/1。从而得到 68g (理论产率的 42%) 标题化合物。

10 步骤 3

外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮 (4) 和外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮 (5)



15 取 25g 3-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基)-苯基]-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮溶于 110ml 绝对甲醇。在搅拌和通入干燥氮气情形下加入 2.8g 钨-碳 (10%) 作为催化剂。然后在 0.2 巴压力下于 20℃ 氢化 5 小时。过滤后真空蒸除溶剂，将残留物溶于 60ml 四氢呋喃。然后在室温下加入 15ml 四丁基氟化铵。待反应结束时加入水猝灭混合物，然后用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤。之后以硫酸镁干燥有机相，并且真空蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱纯化，采用乙酸乙酯/甲醇/二异丙醚 = 4/1/5 作为洗脱剂。作为第一产物馏分，得到 5g 油状形式的外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己酮。为制备盐酸盐，将此碱溶于丙酮，加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤析出的盐酸盐，真空干燥。从而得到 4.8g (理论产率的 32.9%)

20

25

外消旋-顺-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)]-环己酮盐酸盐。第二产物馏分给出 3.5g 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)]-环己酮，同样为一油状物。为制备盐酸盐，将此碱溶于丙酮，加入等摩尔量水和三甲基氯硅烷。抽滤析出的盐酸盐，真空干燥。从而得到 3.2g (理论产率的 21.9%) 外消旋-反-[4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)]-环己酮盐酸盐。

实施例 4

按照已知说明合成下列化合物实例，其结构根据 NMR 分析证实。

- 10 · 4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(3-羟基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-苯基-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 15 · 4-二甲氨基甲基-3-萘-2-基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-萘-2-基-环己酮;
- 外消旋-反-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己酮;
- 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(2-甲氧基-苯基)-环己酮;
- 20 · 外消旋-顺-4-二甲氨基甲基-3-羟基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-联苯-4-基-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮;
- 3-(3-二氟甲基-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 25 · 4-二甲氨基甲基-3-(3-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,4-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-氟-苯基)-环己-2-烯酮;
- 4-二甲氨基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-环己-2-烯酮;
- 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 30 · 3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-环己-2-烯酮;
- 外消旋-顺-3-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲氨基甲基-3-羟基-环己酮。

实施例 5

药理学研究

扭体试验

本发明化合物的镇痛活性利用 I. C. Hendershot 等改良的苯基苯醌诱发的小鼠扭体试验进行研究 (I. C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959))。为此使用体重 25-30.0g 的雄性 NMRI 小鼠。对于每一物质剂量 10 只动物的动物组, 在静脉内给药本发明化合物后 10 分钟对每组小鼠腹腔内给药 0.3ml/只 0.02% 苯基苯醌水溶液 (苯基苯醌, Sigma, Deisenhofen; 加入 5% 乙醇制备此水溶液, 在 45℃ 水浴中贮存)。将动物分别放入观察笼内。给药苯基苯醌后用按钮式计数器计数疼痛诱发的伸张运动次数 5-20 分钟 (所谓的扭体反应 = 躯体伸张和后肢伸展)。另外使用接受生理盐水溶液 (i. v.) 和苯基苯醌 (i. v.) 的动物作为对照。

所有物质均以 10mg/kg 的标准剂量进行试验。试验物质对扭体反应的百分抑制率 (%抑制) 按照下述公式计算:

$$\%抑制 = 100 - [WR \text{ 处理动物} / WR \text{ 对照动物} \times 100]$$

所研究的所有本发明化合物都显示出中等-显著的镇痛作用。所选扭体研究的结果总结在表 1 中。

表 1: 小鼠扭体试验的镇痛测试结果

化合物	扭体反应的%抑制率 10 mg/kg i. v.
2	96
3	92
4	100