

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C217/52

A61K 31/133 A61P 23/00

C07C233/41 A61K 31/33



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816495.1

[43] 公开日 2004 年 11 月 17 日

[11] 公开号 CN 1547570A

[22] 申请日 2001.9.28 [21] 申请号 01816495.1

[30] 优先权

[32] 2000.9.29 [33] DE [31] 10049481.1

[86] 国际申请 PCT/EP2001/011246 2001.9.28

[87] 国际公布 WO2002/030870 德 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.28

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 B·松德尔曼 C·毛尔

H·布施曼 M·芬卡姆

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 王景朝 徐雁漪

权利要求书 40 页 说明书 93 页

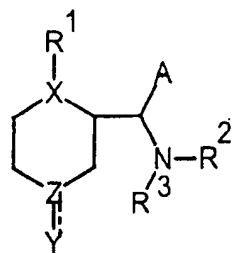
[54] 发明名称 取代的 C - 环己基甲胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及取代的 C - 环己基甲胺衍生物, 其制备方法, 含有这些化合物的药物组合物, 以及取代的 C - 环己基甲胺衍生物在制备药物组合物中的应用。

ISSN 1008-4274

1. 通式 I 的取代的 C-环己基甲胺衍生物,



5 其中

A 选自 H; 各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;

R^1 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 芳基、杂芳基、与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的 C_{3-10} -环烷基或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的杂芳基, 它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的:

F、Cl、Br、I、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$; 未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -环烷基或甲硅烷基; 未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

其中 R^{18} 选自 H; 饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自是未取代或单取代或多

取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

5 其中 R^{21} 选自 H；未取代或取代的苯基；饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基；

R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

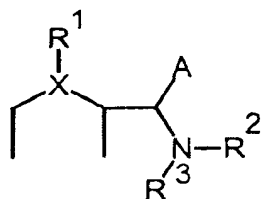
10 或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

15 其中 R^6 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

根据式 I 中的部分式 Ia，

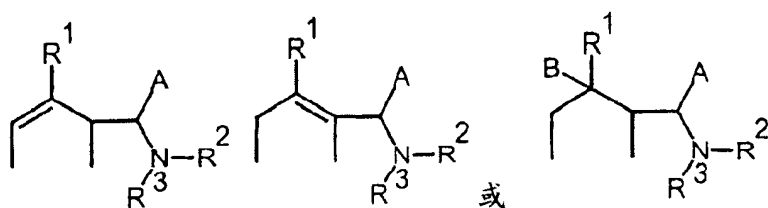
20

(部分式 Ia)



式 I 中的 X 选自下列基团

25



其中 B 选自 OH、OR⁷、H、F、Cl 或 NR⁸R⁹，

其中 R⁷ 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

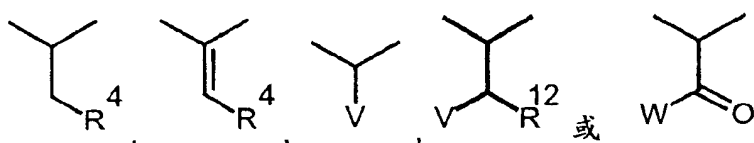
或者 R⁸ 和 R⁹ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆，

其中 R¹⁰ 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，

20



选自



其中 R^4 选自 H、 COR^5 、 SO_2R^5 ；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

其中 R^5 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

其中 V 选自 OR^4 或 NR^4R^{11} ，

其中 W 选自 R^{11} 、 OR^{12} 或 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，

其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{7-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

它们任选地为其外消旋体，其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体，或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物；其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受的盐，或者其溶剂化物、特别是水合物形式，

但排除下列定义的化合物，其中：

A 是氢，

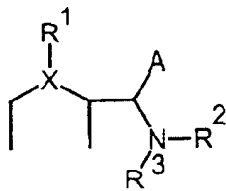
R^1 是在 3-位上 O-或 S-单取代的苯基环，和

R^2 和 R^3 均为甲基，和

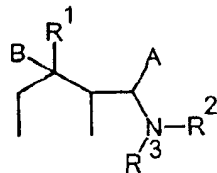
根据式 I 中的部分式 Ia，

(部分式 Ia)

30

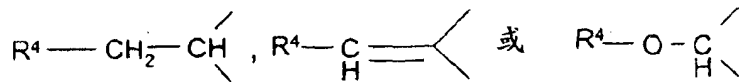


式 I 中的 X 具有下列含义



5 , 即 X 表示 , 并且 B 表示 OH,

同时基团 选自



10 其中 R^4 选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{5-7} -环烷基甲基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的苄基,

或者排除下列定义的化合物, 其中:

R^2 、 R^3 彼此独立地选自

15 H、支链或直链、单取代或多取代或未取代的、饱和或不饱和的 C_{1-10} -烷基; 饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的 C_{3-7} -环烷基或相应的杂环, 其中一个环碳原子被 N、S 或 O 置换; 饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的烷芳基或烷基杂芳基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;

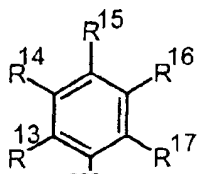
20 或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

2. 权利要求 1 的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于
R¹ 不是 3-位上 O-或 S-单取代的苯基环。

3. 权利要求 1 的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于
R¹ 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代
5 的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基; 萘基、杂
芳基、与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基,
与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的 C₃₋₁₀-环烷基、
优选 C₃₋₆-环烷基, 或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔
基结合的杂芳基, 它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的
10 基团单取代或多取代的:

F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰;
各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-环烷基, 优选
C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基, 或甲硅烷基; 未取代或单取代或多取代
的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或
15 不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₃₋₆-
环烷基, 或杂芳基;

或者 R¹ 与通式 II 的化合物相应



II

20 其中

R¹³、R¹⁵ 和 R¹⁷ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、
SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自饱和或不饱和的、支链或直链的、
单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₁₋₆-烷基或
C₃₋₆-环烷基, 或甲硅烷基; 各自为单取代或多取代或未取代的芳基或
25 杂芳基; 各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或
C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₃₋₆-环烷基或杂
芳基;

R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ ；各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基，或甲硅烷基；各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{3-6} -环烷基，或杂芳基；或者 R^{13} 和 R^{14} 或者 R^{14} 和 R^{15} 各自结合在一起形成 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $CH=CHO$ 、 $CH=C(CH_3)O$ 或 $CH=CHNH$ ，并且 $R^{15}-R^{17}$ 或 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 具有上述的含义，

其中 R^{18} 选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{3-6} -环烷基，或杂芳基，它们各自是未取代或单取代或多取代的； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H，各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{3-6} -环烷基，或杂芳基；或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，其中 R^{21} 选自 H、饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基，优选 C_{1-6} -烷基。

25

4. 权利要求 3 的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征在于： R^1 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；萘基、杂芳基、与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{3-6} -环烷基，或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的杂芳基，它们各自为未取代或单取代或多取代的；取代基彼

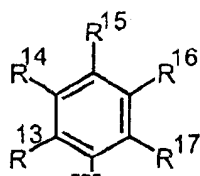
此独立地选自:

F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰;
各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-环烷基, 优选
C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基, 或甲硅烷基; 未取代或单取代或多取代
5 的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或
不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₃₋₆-
环烷基, 或杂芳基。

5. 权利要求 3 的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

R¹ 与通式 II 的化合物相应

10



II

其中

R¹³、R¹⁵ 和 R¹⁷ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、
SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自饱和或不饱和的、支链或直链
15 的、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₁₋₆-
烷基或 C₃₋₆-环烷基, 或甲硅烷基; 各自为单取代或多取代或未取
代的芳基或杂芳基; 各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不
饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基,
优选 C₃₋₆-环烷基, 或杂芳基;

R¹⁴ 和 R¹⁶ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、
COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或
20 多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-
环烷基, 或甲硅烷基; 各自为单取代或多取代或未取代的芳基或
杂芳基; 各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷
25 基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₃₋₆-环
烷基, 或杂芳基;

或者 R¹³ 和 R¹⁴ 或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自结合在一起形成 OCH₂O、OCH₂CH₂O、

CH=CHO、CH=C(CH₃)O 或 CH=CHNH，并且 R¹⁵-R¹⁷ 或 R¹³、R¹⁶ 和 R¹⁷ 具有上述的含义，

其中 R¹⁸ 选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基；各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基，C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₃₋₆-环烷基，或杂芳基；

R¹⁹ 和 R²⁰ 彼此独立地选自 H，各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基；各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₃₋₆-环烷基，或杂芳基；

或者 R¹⁹ 和 R²⁰ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆，

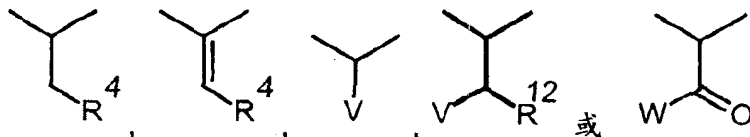
其中 R²¹ 选自 H、饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀ 烷基，优选 C₁₋₆-烷基，

并且



20

选自



其中 R⁴ 选自 H、COR^{5a}、SO₂R⁵；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，

25

其中 R^5 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

其中 R^{5a} 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

其中 V 选自 OR^4 或 NR^4R^{11} ，

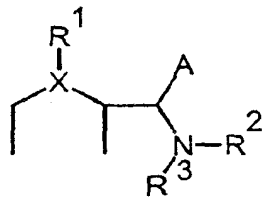
其中 W 选自 R^{11} 、 OR^{12} 或 $NR^{11}R^{12}$ ，

其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{7-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基。

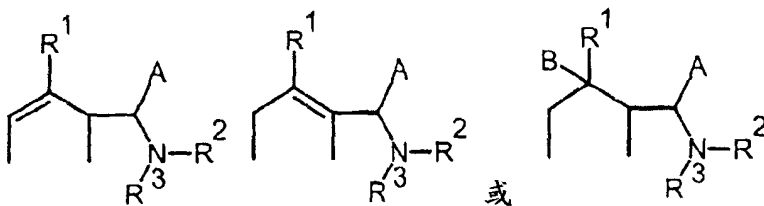
6. 权利要求 1 的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征在于：

根据式 I 中的部分式 Ia，

20 (部分式 Ia)



式 I 中的 X 选自下列基团



其中 B 选自 OR^7 、H、F、Cl 或 NR^8R^9 ，

其中 R^7 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的
5 与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

R^8 和 R^9 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、
10 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^8 和 R^9 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^{10} 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环
15 烷基或杂芳基。

7. 权利要求 1 的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征在于：
20 A 选自各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基。

8. 权利要求 1 的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征在于 A 为
氢。

9. 权利要求 1-8 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征
25 在于：

R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、
30 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^6 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基, 特别是 CH_3 , 或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

和/或

R^7 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

和/或

R^8 和 R^9 彼此独立地选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

或者 R^8 和 R^9 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

其中 R^{10} 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基,

和/或

R^4 选自 H、 COR^5 、 SO_2R^5 ; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基,

其中 R^5 选自单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代

或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基或杂芳基，

和/或

5 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

10 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{17} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ ；各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基或甲硅烷基；各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

15 R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ ；各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基或甲硅烷基；各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

25 或者 R^{13} 和 R^{14} 或者 R^{14} 和 R^{15} 各自结合在一起形成 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $CH=CHO$ 、 $CH=C(CH_3)O$ 或 $CH=CHNH$ ，并且 R^{15} - R^{17} 或 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 具有上述的含义，

和/或

30 R^{18} 选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H, 各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

和/或

R^{21} 选自 H, 饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基。

10. 权利要求 1-9 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

A 选自氢或未取代或单取代或多取代的苯基; 优选氢。

11. 权利要求 1-10 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

R^2 和 R^3 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基, 优选 CH_3 , 特别是均为 CH_3 ,

或者 R^2 和 R^3 结合在一起表示 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$, 其中 R^6 选自 H 或饱和的、支链或直链和未取代的 C_{1-6} -烷基, 特别是 H 或 CH_3 。

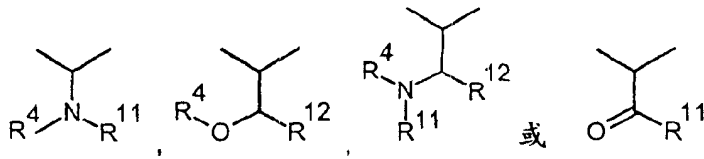
12. 权利要求 1-11 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

R^1 选自饱和或不饱和的、支链或直链的 C_{1-6} -烷基; C_{3-6} -环烷基、萘基、苯基、呋喃基、噻吩基、与 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的萘基、苯基、 C_{3-6} -环烷基或与饱和或不饱和的 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的噻吩基或呋喃基, 它们根据权利要求 1 可以是未取代的或单取代的或多取代的。

13. 权利要求 1-12 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

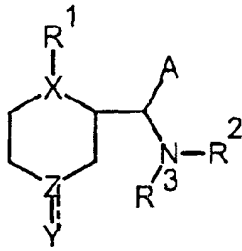


选自



14. 通式 I 的取代的 C-环己基甲胺衍生物,

5



I

其中

A 选自 H; 各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; R¹ 选自萘基或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的萘基, 它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的:

F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基或甲硅烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基;

其中 R¹⁸ 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基;

R¹⁹ 和 R²⁰ 彼此独立地选自 H; 各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基; 各自未取代

或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^{21} 选自 H；饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基；

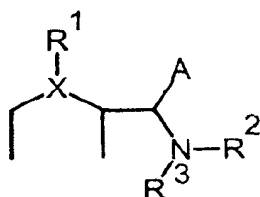
R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

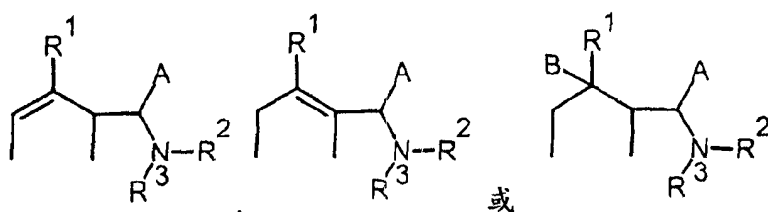
其中 R^6 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

20 根据式 I 中的部分式 Ia，

(部分式 Ia)



25 式 I 中的 X 选自下列基团



其中 B 选自 OH、OR⁷、H、F、Cl 或 NR⁸R⁹，

其中 R⁷ 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

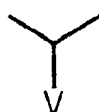
R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

或者 R⁸ 和 R⁹ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆，

其中 R¹⁰ 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，



选自



其中 V 选自 OR^4 ,

其中 R^4 选自 COR^5 ; 饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基; 饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的 C_{3-10} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与 C_{1-3} -烷基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基,

其中 R^5 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基; 饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的或 C_{3-10} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基,

它们任选地为其外消旋体, 其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体, 或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物; 其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受的盐, 或者其溶剂化物、特别是水合物形式。

15. 权利要求 14 的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其特征在于:

A 选自 H 或者各自单取代或多取代或未取代的苯基; 优选 H 和/或

R^1 选自萘基, 它是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的:

F、Cl、Br、I、 OR^{18} ; 支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-4} -烷基;

其中 R^{18} 选自 H; 支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-4} -烷基;

R^1 优选选自萘基, 它是未取代的被 OH 或 OCH_3 取代的, 和/或

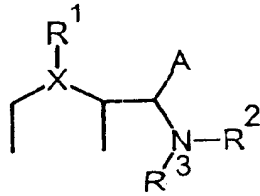
R^2 和 R^3 选自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基, 优选 CH_3 , 特别是均为 CH_3 ,

或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{4-5}$, 特别是 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$, 其中 R^6 选自 H 或饱和的、支链或直链和未取代的 C_{1-6} -烷基, 特别是 H 或 CH_3 ;

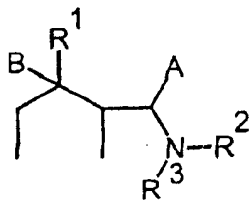
和/或

根据式 I 中的部分式 Ia,

(部分式 Ia)



5 式 I 中的 X 选自下列含义



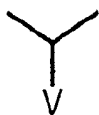
即 X 表示 $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ B-C \\ | \end{matrix}$, 并且 B 选自 OH、OR⁷、H、F、Cl, 其中 R⁷ 选自支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₄-烷基;

10 优选的是其中 B 选自 OH,
和/或



选自

15



其中 V 选自 OR⁴,

其中 R⁴ 选自 COR⁵; 单取代或多取代或未取代的苯基或苄基; 特别是 COR⁵ 或单取代或多取代或未取代的苄基;

20 其中 R⁵ 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未

取代的 C₁₋₁₀-烷基，特别是 C₁₋₆-烷基；或者单取代或多取代或未取代的苯基。

16. 权利要求 1-15 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物，其特征在于选自下列化合物：

- 5 - 4-苄氧基-1-(4-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(3,4-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 10 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-萘-2-基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 15 - 4-苄氧基-1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(2-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲硫基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(4-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 20 - 4-苄氧基-1-(3-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(2-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇；
- 25 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-戊基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-异丙基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,3-二甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-环己醇；
- 30 - 4-苄氧基-1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-乙基-苯基)-环己醇；

- 4-苄氧基-1-(3,5-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-邻甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 5
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,5-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 10
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-异丙基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-苯基)-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 15
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇;
- 20
- 1-(2-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 25
- 1-(4-氟-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 30
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-环己醇;

- 1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲硫基-苯基)-环己醇;
- (5-苄氧基-2-噻吩-2-基-环己-2-烯基甲基)-二甲胺;
- [5-(4-氟-苄氧基)-2-噻吩-2-基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- 3,4-二氟-N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-苯甲酰胺;
- 10 - 萘-2-甲酸 [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-3-苯基-丙酰胺;
- 15 - N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-硝基苯甲酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-甲基-3-硝基苯甲酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-
- 20 3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺;
- 2-(4-氟-苄氧基)-N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-乙酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-3-硝基苯甲酰胺;
- 25 - 呋喃-2-甲酸 [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-2-苯氧基乙酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-三
- 30 氟甲基苯甲酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-甲氧基-苯甲酰胺;

- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(4-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-乙基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-异丙基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,4-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲硫基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(4-氟-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇;
- 15 - 1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 20 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3,5-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,3-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-萘-1-基-4-苯乙基-环己醇;
- 25 - 1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 1-(3-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-1-间甲苯基-环己醇;
- 30 - 4-苄基-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇;
- 4-苄基-1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;

- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 1-(4-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 1-(4-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 二甲基-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-5-苄乙基-环己-2-烯基甲基]-胺;
- [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-5-苄乙基-环己-1-烯基甲基]-二甲胺;
- 10 - 二甲基-(5-苄乙基-2-对甲苯基-环己-1-烯基甲基)-胺;
- [2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-苄乙基-环己-1-烯基甲基]-二甲胺;
- [2-(2,5-二甲基-苯基)-5-苄乙基-环己-1-烯基甲基]-二甲胺;
- 二甲基-(5-苄乙基-2-对甲苯基-环己-2-烯基甲基)-胺;
- 15 - [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-5-苄乙基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- [2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-苄乙基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- [2-(3-氯-4-氟-苯基)-2-氟-5-苄乙基-环己基甲基]-二甲胺;
- [2-氟-5-(4-氟-苄基)-2-对甲苯基-环己基甲基]-二甲胺;
- 20 - 苄基-2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-乙烯基-环己醇;
- 1-(4-叔丁基-苯基)-2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-间甲苯基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-苄乙基-4-苯基-环己醇;
- 25 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-苯基乙炔基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇;
- 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(2-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇;
- 30 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己醇;
- 1-苄基-4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇;

- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇;
- 4-苄氧基-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇;
- 5 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-二环己基-1-醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯基乙炔基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-噻吩-2-基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 10 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 15 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇;
- 20 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 25 - 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 30 - 4-(4-氟-苄基)-1-(2-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇;

- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲基-苄基)-环己醇;
- 1,4-二-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 5 - 4-(4-氯-苄基)-1-(2-氯-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-(3-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-(2,4-二氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 10 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苄基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氯-3-甲基-苄基)-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇;
- 15 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-二环己基-1-醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 20 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苄乙基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苄基乙炔基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-噻吩-2-基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 25 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-三甲基甲硅烷基乙炔基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-(4-氯-苄基)-1-(3-氯-4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 30 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-三氟甲基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-苄基-环己醇;

- 1-(4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-邻甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-乙烯基-环己醇;
- 1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-间甲苯基-环己醇;
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-二环己基-1-醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(4-氟-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-苯基乙炔基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇;
- 15 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 1-(2,3-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 20 - 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 25 - 1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 1-(2-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 30 己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇;

- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(2-甲基-苄基)-环己醇;
- 1-(3-氟-4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-三氟甲基-苄基)-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇;
- 1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 1-(2-氟-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 10 - 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 1-(2,4-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苄基-环己醇;
- 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 15 己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-邻甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-乙烯基-环己醇;
- 1-(4-叔丁基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 20 - 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-间甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-二环己基-1-醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苄乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苄基乙炔基-环己醇;
- 25 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-苄基-丙基)-环己醇;
- 30 - 1-(2,3-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;

- 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 5 - 1-(3,5-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-三氟甲基-苄基)-环己醇;
- 1-(2-氟-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 15 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苄基-环己醇;
- 20 - 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-3-甲基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-乙烯基-环己醇;
- 1-(4-叔丁基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 25 - 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-间甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-二环己基-1-醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苯乙基-环己醇;
- 30 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苯基乙炔基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-噻吩-2-基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;

- 醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇;
 - 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
 - 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
 - 10 - 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
 - [5-苄氧基-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - [5-(3-氟-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - [2-(3-甲氧基-苯基)-5-(萘-2-基甲氧基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - [5-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - 15 胺;
 - [5-(4-氟-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - [5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇;
 - 20 醇;
 - [5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
 - 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇;
 - 25 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇;
 - 醇;
 - 4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 30 环己基酯;
 - 2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;

- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 5 - 2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 10 - 3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 15 - 3,4-二氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 20 - 3-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-三氟甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 25 - 3,5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 30 - 3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;

- 基酯;
- 环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 5 - (4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- (3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 10 - 3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 15 - 2-甲氧基-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 20 - 2-羟基-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-甲基-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4-二氯-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 25 - 4-氯-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3-氯-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 30 - 2-氯-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-三氟甲基-萘甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯

- 基)-环己基酯;
- 3,5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 5 基酯;
- 3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 10 -环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- (4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- (3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 15 基酯;
- 苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 20 - 3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 25 环己基酯;
- 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基-苯基)-环己-1,4-二醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基-苯基)-环己-1,4-二醇;
- 6-(4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-萘-2-醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己醇;
- 30 - 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氨基-环己醇;

- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氧基-环己醇;
- 戊酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-亚环己基]-乙酸乙酯;
- 5 - [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-亚环己基]-乙酸乙酯;
- 3-[2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-羟基-环己基]-酚;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己醇;
- 15 醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基苄基)-环己醇;
- 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基环己醇;
- 20 - [2,5-二-(4-氟苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺;
- 5-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己-3-烯醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己烷-1,4-二醇;
- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己基酯;
- 25 酯;
- 苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 3-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 30 基酯;
- 4-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;

- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 3-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 5 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 10 - 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 15 - 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 20 - 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-氟-5-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 25 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 3-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 30 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;

- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 3-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 5 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 10 - 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 15 - 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 20 - 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-氟-6-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 25 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-(2-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 30 - 4-(2-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;

- 4-(2-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 5 - 4-(4-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 10 - 4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2,6-二氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 15 - 4-(2,6-二氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 20 - 4-(3-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 25 - 4-(2-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(3-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 30 - 4-(2-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;

- 4-(3-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 5 - 4-(2-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(3-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 10 - 4-(2,6-二氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(2,6-二氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 15 - 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己基酯;
- 20 - 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-萘-2-基环己基酯;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己醇;
- 6-[2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-羟基-环己基]萘-2-醇, 它们任选地为其外消旋体, 其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体, 或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物; 其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受的盐, 或者其溶剂化物、特别是水合物, 特别是盐酸盐或二盐酸盐形式。
- 25

17. 药物组合物, 该组合物含有至少一种权利要求 1-16 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物, 以及任选地含有适宜的添加剂和/或助剂和/或任选地含有其它活性成分。

30

18. 权利要求 17 的药物组合物, 其特征在于所含的权利要求 1-16 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物以纯的非对映体和/或对

映体、外消旋体或非等摩尔或等摩尔非对映体和/或对映体混合物的形式存在。

19. 权利要求 1 - 16 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物在制备治疗疼痛、特别是神经性疼痛或慢性疼痛的药物组合物中的应用。

20. 权利要求 19 的应用，其特征在于所用的权利要求 1 - 16 中任何一项的取代的 C-环己基甲胺衍生物以纯的非对映体和/或对映体、外消旋体或非等摩尔或等摩尔非对映体和/或对映体混合物的形式存在。

10

取代的 C-环己基甲胺衍生物

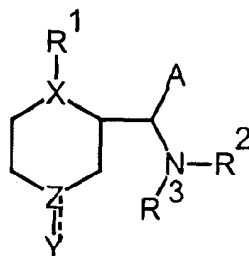
本发明涉及取代的 C-环己基甲胺衍生物，其制备方法，含有这些化合物的药物组合物，以及取代的 C-环己基甲胺衍生物在制备药物组合物中的应用。

在医学中，慢性和非慢性疼痛病症的治疗具有很大的重要性。对于有效治疗疼痛的方法是全球性的需求。对患者慢性与非慢性疼痛病症的友善和有目的的治疗行为、即成功和令人满意地治疗患者疼痛的迫切需求，在大量科学论文中已有记载，这些论文近来出现在应用止痛剂领域和有关感受伤害的基础研究工作中。

常规的阿片样物质、例如吗啡，在最严重疼痛的治疗中极为有效。但是，它们的应用受到已知副作用的限制，例如呼吸抑制、恶心、镇静、便秘和产生耐药性。此外，它们对神经性疼痛或伴随的疼痛（特别是肿瘤患者）很少有效。

构成本发明基础的一个目的是提供新的止痛物质，这些物质能够治疗疼痛、特别是慢性疼痛和神经性疼痛。

因此，本发明涉及通式 I 的取代的 C-环己基甲胺衍生物，



I

20

其中

A 选自 H；各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；

R¹ 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基（烃基）或 C₃₋₁₀-环烷基（环烃基）；芳基、杂芳基、与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、与饱和或

25

不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的 C_{3-10} -环烷基或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的杂芳基，它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的：

5 F、Cl、Br、I、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ ；
未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -环烷基或甲硅烷基；
未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，它们各自是未取代或单取代或多取代的；

10 其中 R^{18} 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

15 R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

20 或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^{21} 选自 H；未取代或取代的苯基；饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基；

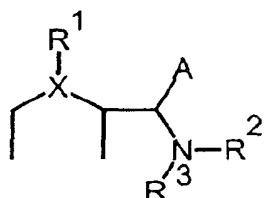
25 R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

30 其中 R^6 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环

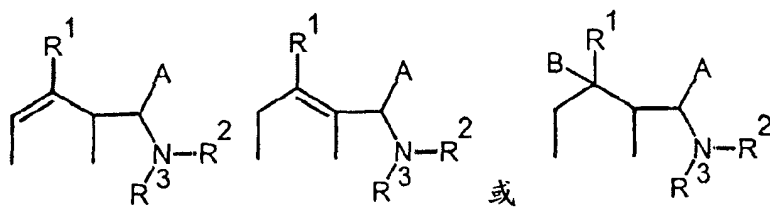
烷基或杂芳基；
根据式 I 中的部分式 Ia，

(部分式 Ia)



5

式 I 中的 X 选自下列基团



10 其中 B 选自 OH、OR⁷、H、F、Cl 或 NR⁸R⁹，

其中 R⁷ 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

15

R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基；

20

或者 R⁸ 和 R⁹ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆，

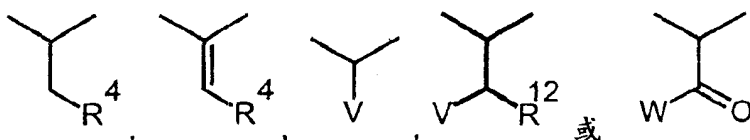
其中 R¹⁰ 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取

25

代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，



5 选自



其中 R⁴ 选自 H、COR⁵、SO₂R⁵；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，

其中 R⁵ 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，

其中 V 选自 OR⁴ 或 NR⁴R¹¹，

其中 W 选自 R¹¹、OR¹² 或 NR¹¹R¹²，

其中 R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₇₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基，

上述化合物任选地为其外消旋体，其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体，或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物；其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受

的盐，或者其溶剂化物、特别是水合物形式。

本发明化合物具有出色的止痛性质。

在本发明上下文中，烷基和环烷基是指饱和和不饱和（但不是芳族）的、支链、直链和环状的烃，它们可以是未取代或单取代或多取代的。在这种情况下，C₁₋₂-烷基表示 C1-或 C2-烷基，C₁₋₃-烷基表示 C1-、C2-或 C3-烷基，C₁₋₄-烷基表示 C1-、C2-、C3-或 C4-烷基，C₁₋₅-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-或 C5-烷基，C₁₋₆-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或 C6-烷基，C₁₋₇-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或 C7-烷基，C₁₋₈-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或 C8-烷基，C₁₋₁₀-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或 C10-烷基，而 C₁₋₁₈-烷基表示 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或 C18-烷基。此外，C₃₋₄-环烷基表示 C3-或 C4-环烷基，C₃₋₅-环烷基表示 C3-、C4-或 C5-环烷基，C₃₋₆-环烷基表示 C3-、C4-、C5-或 C6-环烷基，C₃₋₇-环烷基表示 C3-、C4-、C5-、C6-或 C7-环烷基，C₃₋₈-环烷基表示 C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或 C8-环烷基，C₄₋₅-环烷基表示 C4-或 C5-环烷基，C₄₋₆-环烷基表示 C4-、C5-或 C6-环烷基，C₄₋₇-环烷基表示 C4-、C5-、C6-或 C7-环烷基，C₅₋₆-环烷基表示 C5-或 C6-环烷基，而 C₅₋₇-环烷基表示 C5-、C6-或 C7-环烷基。对于环烷基，该术语还包括饱和环烷基，其中一个或两个碳原子被杂原子 S、N 或 O 替代。当然，如果该环烷基不是芳族系统，术语环烷基也包括环中不含杂原子的单或多不饱和、优选单不饱和的环烷基。烷基和环烷基优选为甲基、乙基、乙烯基、丙基、烯丙基（2-丙烯基）、1-丙炔基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、环丙基、2-甲基环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环庚基、环辛基、还有金刚烷基、CHF₂、CF₃ 或 CH₂OH 和吡唑啉酮、氧化吡唑啉酮、[1,4]二噁烷或二氧戊环。

除非没有另外详细定义，在本发明中，与烷基和环烷基结合使用的术语“取代的”是指至少一个（也任选地多个）氢被 F、Cl、Br、I、NH₂、SH 或 OH 取代，其中具有多个取代基的“多取代的”或者“取代的”是指在不同或相同原子上被相同或不同的取代基多取代，例如在

相同碳原子上三取代、如 CF_3 ，或者在不同的位置三取代，例如 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ 。特别优选的取代基是 F、Cl 和羟基。对于环烷基，氢还可以被 OC_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基（各自为单取代或多取代或未取代）置换，特别是甲基、乙基、正丙基、异丙基、 CF_3 、甲氧基或乙氧基。

术语 $(\text{CH}_2)_{3-6}$ 是指 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 是指 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $(\text{CH}_2)_{4-5}$ 是指 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等，

芳基是指具有至少一个芳环、而在任何一个环上没有杂原子。其实例是苯基、萘基、茚基、芴基、1,2,3,4-四氢萘基的环系或二氢化茚基，特别是 9H-芴基或茚基，它们可以是未取代或单取代或多取代的。

杂芳基是指具有至少一个不饱和环的杂环系，其中含有一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子，并且它们也可以是单取代或多取代的。杂芳基的实例包括咪唑、苯并咪唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并[1,2,5]噻二唑、苯并噻唑、吲哚、苯并三唑、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、呋唑、吲哚和喹唑啉。

与芳基和杂芳基结合的“取代”是指芳基或杂芳基被 R^{23} 、 OR^{23} 、卤素（优选 F 和/或 Cl）、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 C_{1-6} -烷基（饱和的）、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{2-6} -链烯基取代。

R^{23} 表示 H、 C_{1-10} -烷基（优选 C_{1-6} -烷基）、芳基或杂芳基，或者与 C_{1-3} -烷基（饱和或不饱和的）或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基或杂芳基，其中这些芳基或杂芳基本身必须没有被芳基或杂芳基取代，

R^{24} 和 R^{25} 彼此相同或不同，表示 H、 C_{1-10} -烷基（优选 C_{1-6} -烷基）、芳基、杂芳基或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基或杂芳基，其中这些芳基或杂芳基本身必须没有被芳基或杂芳基取代，

或者 R^{24} 和 R^{25} 结合在一起是指 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{26}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_{3-6}$ ，

R^{26} 是指 H、 C_{1-10} -烷基（优选 C_{1-6} -烷基）、芳基、杂芳基或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基或杂芳基，其中这些芳

基或杂芳基本身必须没有被芳基或杂芳基取代。

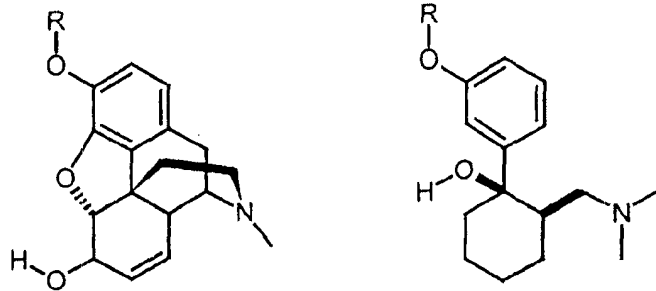
术语盐是指本发明活性成分的任何形式，它呈离子形式，并与抗衡离子（阳离子或阴离子）结合，或者在溶液中。该术语还包括活性成分与其它分子和离子的配合物，特别是通过离子相互作用配合的配合物。尤其是，该术语是指与阳离子或碱的生理可接受的盐以及与阴离子或酸的生理可接受盐。

在本发明上下文中，术语与阳离子或碱的生理可接受的盐是指至少一种本发明的化合物 - 通常为（去质子化的）酸 - 具有至少一个、优选无机阳离子的阴离子，所述阳离子是生理可接受的、特别是当用于人和/或哺乳动物时。尤其优选的是碱金属和碱土金属盐， NH_4^+ 也是优选的，特别是（一）或（二）钠盐、（一）或（二）钾盐、镁盐或钙盐。

在本发明上下文中，与阴离子或酸的生理可接受盐是指至少一种本发明的化合物 - 通常为去质子化的，例如在氮上 - 具有至少一个生理可接受的 - 特别是当用于人和/或哺乳动物时 - 阴离子的阳离子。在本发明上下文中，该术语尤其是指与生理上可接受的酸形成的盐，即各活性成分与生理可接受的 - 特别是当用于人和/或哺乳动物时 - 无机或有机酸的盐。某些酸的生理可接受盐的实例是如下酸的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、苦杏仁酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、1,1-二氧化-1,2-二氢-1 λ^6 -苯并[d]异噻唑-3-酮（糖精酸）、一甲基癸二酸、5-氧代-脯氨酸、己-1-磺酸、烟酸、2-、3-或4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基-苯甲酸、 α -硫辛酸、乙酰甘氨酸、乙酰水杨酸、马尿酸和/和天冬氨酸。特别优选的是盐酸盐。

止痛剂曲马朵已经成功地在许多国家使用了多年，用于治疗中等严重至严重的疼痛。它由可待因结构衍生而来并且最初被用作咳嗽混合物，在早期试验中甚至发现曲马朵具有显著的止痛作用。目前可以通过下面的事实解释这一作用，即在体内快速形成曲马朵代谢物 M1，该代谢物对鸦片受体 μ 亚型具有明显的亲合力。然而，与可待因或吗啡相反，参与其它机理、抑制症状性去甲肾上腺素 (symptomatic noradrenaline) 和血清素吸收也可以在曲马朵的止痛功效中检测到 (M. C. Frink 等, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 46 (1996) 1029-

1036; K. Flick 等, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 28 (1978) 107-113)。尽管如此,目前出色的 M1 对鸦片受体 μ 亚型的作用对于止痛功效起决定性的作用。M1 与该受体的相互作用可与吗啡相比,即,除了碱性氮原子之外,主要地,酚 OH 基团(在可待因和曲马朵中被甲基化)对于与 μ 亚型鸦片受体结合并使之活化、并最终导致止痛作用是决定性的。



可待因 (R = CH₃)

曲马朵 (R = CH₃)

吗啡 (R = H)

M1 (R = H)

90 世纪中叶发现,在曲马朵的环己烷环 4-位上的取代基加强了止痛功效。这不止适用于 3-酚,也适用于 3-噻吩和前药 (I. Graudums 等, DE 195 47 766, Grünenthal GmbH, 1995)。

因此,下列定义的通式 I 的化合物不是本发明的一部分:

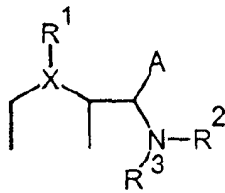
A 是氢,

R¹ 是在 3-位上 O-或 S-单取代的苯基环, 和

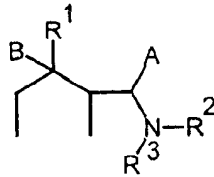
R² 和 R³ 均为甲基, 和


根据式 I 中的部分式 Ia,

(部分式 Ia)

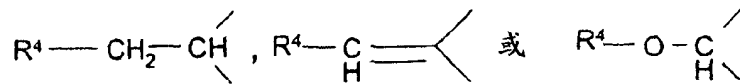


式 I 中的 X 具有下列含义



5 , 即 X 表示  , 并且 B 表示 OH,

同时基团 $\gamma = \text{---} = \text{z}$ 选自



10 其中 R^4 选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{5-7} -环烷基甲基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的苄基。

这样的化合物在 DE 195 47 766 A1 (Graudums 等) 中是已知的。当然, 如其中的式 I 所示, 发明人还假设, 在原则上, 3-位上 O-或 S-单取代的苯基环是止痛作用所需要的, 特别是 μ 键。这也与通行的教
15 导一致, 正如 Chen, Z. R.; Irvine, R. J.; Somogyi, A. A.; Bochner, F. "Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites". Life Sci. 1991, 48, 2165-2171 中所推断的。本发明出人意料地发现, 对于 μ 键、特别是止痛作用, 这不是必须的。

因此, 本发明优选涉及本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其中
20 R^1 不是 3-位上 O-或 S-单取代的苯基环。

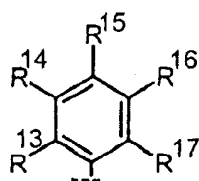
因此, 还优选的是本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物, 其中

R' 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基；萘基、杂芳基、与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基，与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的 C₃₋₁₀-环烷基、
5 优选 C₃₋₆-环烷基，或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的杂芳基，它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的：

F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰；
各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-环烷基，优选
10 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基，或甲硅烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基（优选 C₃₋₆-环烷基）或杂芳基，它们各自是未取代或单取代或多取代的；

或者 R' 与通式 II 的化合物相应

15



II

其中

R¹³、R¹⁵ 和 R¹⁷ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、
SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰；各自是饱和或不饱和的、支链或直链的、
20 单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基（优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基）或甲硅烷基；各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基（优选 C₃₋₆-环烷基）或杂芳基，它们各自是单取代或多取代或未取代的；

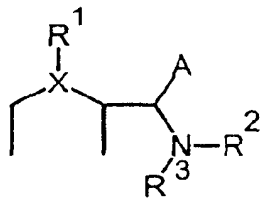
R¹⁴ 和 R¹⁶ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、
NR¹⁹R²⁰；各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基（优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基）或甲硅

烷基；各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基（优选 C_{3-6} -环烷基）或杂芳基；
或者 R^{13} 和 R^{14} 或者 R^{14} 和 R^{15} 各自结合在一起形成 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、
5 $CH=CHO$ 、 $CH=C(CH_3)O$ 或 $CH=CHNH$ ，并且 R^{15} - R^{17} 或 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 具有与上述相同的含义，

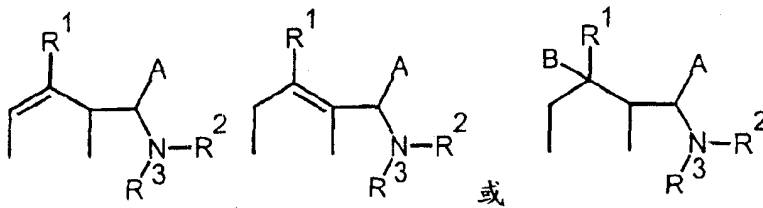
其中 R^{18} 选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{3-6} -环烷基，或杂芳基，它们各自是未取代或单取代或多取代的；
10 R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H，各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；
15 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基， C_{3-10} -环烷基（优选 C_{3-6} -环烷基）或杂芳基；
或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，
20 其中 R^{21} 选自 H、饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基，优选 C_{1-6} -烷基。

在 DE 195 47 766 A1 (Graudums 等) 中还假设，环己醇是止痛作用所需的。然而，出人意料地是，这不是必须的，正如本发明一系列化合物的止痛数据所示的。因此，下列本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物也是优选的，其中
25 根据式 I 中的部分式 Ia，

(部分式 Ia)



式 I 中的 X 选自下列含义



5 其中 B 选自 OR^7 、H、F、Cl 或 NR^8R^9 ,

其中 R^7 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基;各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

10

R^8 和 R^9 彼此独立地选自 H;各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基;各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

15

或者 R^8 和 R^9 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

其中 R^{10} 选自 H;各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基;各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基。

20

与已知化合物,例如 DE 195 47 766 A1 中所述化合物相比,其中

通式中的 A 选自各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基的本发明物质出人意料地显示出对 α 受体的较高亲合力，甚至当 R' 是 3-位上的 O-或 S-取代的苯基环时。因此，本发明化合物提供了减少或完全避免与 μ 受体结合带来的副作用的可能性。

5 当然，在这种情况下，止痛作用显然也是决定性的标准，尤其是在体内。

另一优选的主体是其中 A 是氢的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物。这些也是新的止痛剂。

定义如下的其它通式 I 的化合物也不是本发明的一部分：

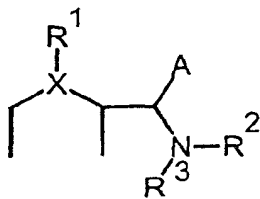
10 R² 和 R³ 彼此独立地选自 H；支链或直链、单取代或多取代或未取代的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀-烷基；饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的 C₃₋₇-环烷基或相应的杂环，其中一个环碳原子被 N、S 或 O 置换；饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的烷基芳基或烷基杂芳基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；

15 或者 R² 和 R³ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆,

根据式 I 中的部分式 Ia,

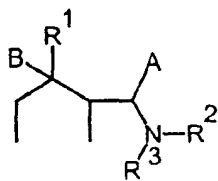
20

(部分式 Ia)



式 I 中的 X 具有下列含义

25



即 X 表示 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ R-C \\ | \end{array}$

A 是氢，

R' 是未取代或单取代或双取代的苯基环，

B 选自 H、F、Cl、OH 或 OR⁷，其中 R⁷ 选自

- 5 支链或直链、单取代或多取代或未取代的、饱和或不饱和 C₁₋₁₀-烷基；单取代或多取代或未取代的、饱和或不饱和的 C₃₋₇-环烷基或相应的杂环，其中一个环碳原子被 N、S 或 O 置换；饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的烷基芳基或烷基杂芳基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；

10

并且通式基团 $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{V} \text{---} \text{Z} \\ \diagup \end{array}$ 表示 $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{V} \text{---} \text{CH} \\ \diagup \end{array}$

其中 V 选自 OR⁴，其中 R⁴ 选自 COR⁵，并且其中 R⁵ 选自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₆-烷基。

- 15 该类型的化合物描述于 W001/57232 A1 中，并且还见于 Gais H. J., Griebel C. 和 Buschmann H. *Tetrahedron: Asymmetry* 11, 917-928 (2000)。

优选的是如下的本发明 C-环己基甲胺衍生物：

- 20 R¹ 选自各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基，优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基；各自为未取代或单取代或多取代的萘基、杂芳基、与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的 C₃₋₁₀-环烷基、优选 C₃₋₆-环烷基，或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的杂芳基；取代基彼此独立地选自：

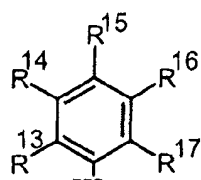
- 25 F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰；各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-环烷基（优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基）或甲硅烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基（优选 C₃₋₆-
- 30

环烷基)或杂芳基。

还优选的是如下的本发明 C-环己基甲胺衍生物:

R¹与通式 II 的化合物相应

5



II

其中

R¹³、R¹⁵和 R¹⁷彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基(优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基)或甲硅烷基; 各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基(优选 C₃₋₆-环烷基)或杂芳基;

R¹⁴和 R¹⁶彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基(优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基)或甲硅烷基; 各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基(优选 C₃₋₆-环烷基)或杂芳基;

或者 R¹³和 R¹⁴或者 R¹⁴和 R¹⁵各自结合在一起形成 OCH₂O、OCH₂CH₂O、CH=CHO、CH=C(CH₃)O 或 CH=CHNH, 并且 R¹⁵-R¹⁷或 R¹³、R¹⁶和 R¹⁷具有与上述相同的含义,

其中 R¹⁸选自 H; 各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基, 优选 C₁₋₆-烷基或 C₃₋₆-环烷基; 未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自未

取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基（优选 C_{3-6} -环烷基）或杂芳基；

R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H，各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基，优选 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基， C_{3-10} -环烷基（优选 C_{3-6} -环烷基）或杂芳基；

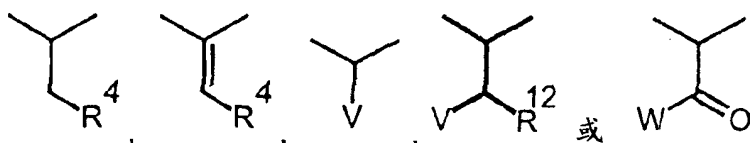
或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^{21} 选自 H、饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-6} -烷基，

并且



选自



20 其中 R^4 选自 H、 COR^{5a} 、 SO_2R^5 ；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

25 其中 R^5 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

其中 R^{3a} 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

5 其中 V 选自 OR^4 或 NR^4R^{11} ，

其中 W 选自 R^{11} 、 OR^{12} 或 $NR^{11}R^{12}$ ，

其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{7-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基。

如下的本发明 C-环己基甲胺衍生物也是特别优选的，其中

15 R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

20 或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^6 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基（特别是 CH_3 ）或 C_{3-6} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

30 R^7 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

5 R^8 和 R^9 彼此独立地选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

或者 R^8 和 R^9 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

10 其中 R^{10} 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基,

和/或

15 R^4 选自 H、 COR^5 、 SO_2R^5 ; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基,

20 其中 R^5 选自单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基或杂芳基,

和/或

25 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基;

和/或

30 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{17} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$; 饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基或甲硅烷基;

各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

和/或

5 R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 SO_2R^{18} 、 SO_2OR^{18} 、CN、 $COOR^{18}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ ；各自饱和或不饱和的、支链或直链的、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基或甲硅烷基；各自为单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；各自单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

10

和/或

或者 R^{13} 和 R^{14} 或者 R^{14} 和 R^{15} 各自结合在一起形成 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $CH=CHO$ 、 $CH=C(CH_3)O$ 或 $CH=CHNH$ ，并且 R^{15} - R^{17} 或 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 具有与上述相同的含义，

15

和/或

R^{18} 选自 H；各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

20

和/或

R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地选自 H，各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -环烷基；各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-6} -环烷基或杂芳基；

25

或者 R^{19} 和 R^{20} 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{21}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

和/或

R^{21} 选自 H，饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基。

30

其中 A 选自氢或苯基（未取代或单取代或多取代的）、优选氢的本

发明 C-环己基甲胺衍生物也是特别优选的。

如下的本发明 C-环己基甲胺衍生物也是优选的，其中

R^2 和 R^3 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-6} -烷基，优选 CH_3 ，特别是均为 CH_3 ，

5 或者 R^2 和 R^3 结合在一起表示 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，其中 R^6 选自 H 或饱和的、支链或直链和未取代的 C_{1-6} -烷基，特别是 H 或 CH_3 。

10 如下的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物是本发明优选的实施方案，其中

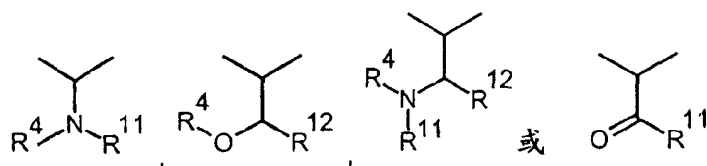
R^1 选自饱和或不饱和的、支链或直链的 C_{1-6} -烷基； C_{3-6} -环烷基、萘基、苯基、呋喃基、噻吩基、与 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的萘基、苯基、 C_{3-6} -环烷基或与 C_{1-3} -链烯基或乙炔基结合的噻吩基或呋喃基，它们根据权利要求 1 可以是未取代的或单取代的或多取代的。

15

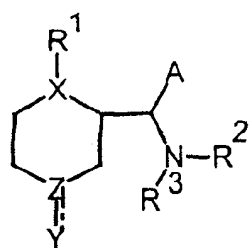
如下的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物也是尤其优选的，其中



20 选自



本发明非常尤其优选涉及通式 I 的取代的 C-环己基甲胺衍生物



I

其中

A 选自 H; 各自单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基;

R¹ 选自萘基或者与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基或乙炔基结合的萘基, 它们各自是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的:

F、Cl、Br、I、OR¹⁸、SR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂OR¹⁸、CN、COOR¹⁸、NR¹⁹R²⁰; 各自未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基或甲硅烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基;

其中 R¹⁸ 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基;

R¹⁹ 和 R²⁰ 彼此独立地选自 H; 各自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基或 C₃₋₁₀-环烷基; 各自未取代或单取代或多取代的芳基或杂芳基; 或者各自是未取代或单取代或多取代的与饱和或不饱和 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-链烯基结合的芳基、C₃₋₁₀-环烷基或杂芳基;

或者 R¹⁹ 和 R²⁰ 结合在一起形成 CH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂NR²¹CH₂CH₂ 或 (CH₂)₃₋₆,

其中 R²¹ 选自 H; 饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C₁₋₁₀-烷基;

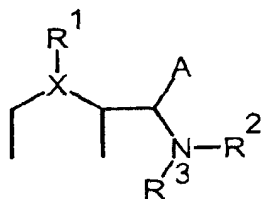
R^2 和 R^3 彼此独立地选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

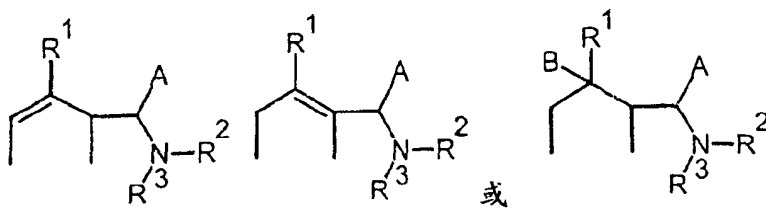
其中 R^6 选自 H; 各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基;

根据式 I 中的部分式 Ia,

(部分式 Ia)



式 I 中的 X 选自下列基团



其中 B 选自 OH、 OR^7 、H、F、Cl 或 NR^8R^9 ,

其中 R^7 选自各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基; 各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基; 或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基

或杂芳基；

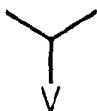
R^8 和 R^9 彼此独立地选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基；

或者 R^8 和 R^9 结合在一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其中 R^{10} 选自 H；各自是饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，



选自



其中 V 选自 OR^4 ，

20 其中 R^4 选自 COR^5 ；饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基；饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与 C_{1-3} -烷基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

25 其中 R^5 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C_{1-10} -烷基；饱和或不饱和的、单取代或多取代或未取代的或 C_{3-10} -环烷基；各自是单取代或多取代或未取代的芳基或杂芳基；或者各自是单取代或多取代或未取代的与饱和或不饱和 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -链烯基结合的芳基、 C_{3-10} -环烷基或杂芳基，

它们任选地为其外消旋体，其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体，或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物；其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受的盐，或者其溶剂化物、特别是水合物形式。

5 对于这些非常特别优选的取代的 C-环己基甲胺衍生物，在优选的实施方案中

A 选自 H 或者各自单取代或多取代或未取代的苯基；优选 H 和/或

10 R^1 选自萘基，它是未取代的或者被彼此独立地选自下列的基团单取代或多取代的：

F、Cl、Br、I、 OR^{18} ；支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-4} -烷基；

其中 R^{18} 选自 H；支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-4} -烷基；

15 R^1 优选选自萘基，它是未取代的被 OH 或 OCH_3 取代的，和/或

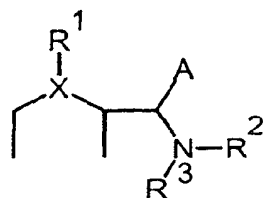
R^2 和 R^3 选自饱和或不饱和的、支链或直链、未取代或单取代或多取代的 C_{1-6} -烷基，优选 CH_3 ，特别是均为 CH_3 ，

20 或者 R^2 和 R^3 结合在一起形成 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{4-5}$ ，特别是 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ ，其中 R^6 选自 H 或饱和的、支链或直链和未取代的 C_{1-6} -烷基，特别是 H 或 CH_3 ；

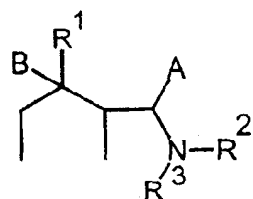
和/或


根据式 I 中的部分式 Ia，

25 (部分式 Ia)



式 I 中的 X 选自下列含义



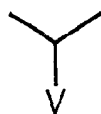
即 X 表示 ，并且 B 选自 OH、OR⁷、H、F、Cl，其中 R⁷ 选自支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₄-烷基；

- 5 优选其中 B 选自 OH，
和/或



选自

10



其中 V 选自 OR⁴，

其中 R⁴ 选自 COR⁵；单取代或多取代或未取代的苯基或苄基；特别是 COR⁵ 或单取代或多取代或未取代的苄基；

- 15 其中 R⁵ 选自饱和或不饱和的、支链或直链、单取代或多取代或未取代的 C₁₋₁₀-烷基，特别是 C₁₋₆-烷基；或者单取代或多取代或未取代的苯基。

还特别优选的本发明化合物选自下列化合物：

- 20 - 4-苄氧基-1-(4-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己醇；
- 4-苄氧基-1-(3,4-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇；

- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲基-苯基)-环己醇;
- 5 - 4-苄氧基-1-(3-氟-4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(2-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲硫基-苯基)-环己醇;
- 10 - 4-苄氧基-1-(4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(3-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(2-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 15 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-戊基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-异丙基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,3-二甲基-苯基)-环己醇;
- 20 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-乙基-苯基)-环己醇;
- 4-苄氧基-1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 25 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-邻甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 30 醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,5-二甲基-苯基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;

- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-异丙基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-氟-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-苯基)-环己醇;
- 5 - 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇;
- 10 - 1-(2-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 15 - 1-(4-氟-3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 1-(3,5-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 20 - 1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-环己醇;
- 1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇;
- 25 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲硫基-苯基)-环己醇;
- 30 - (5-苄氧基-2-噻吩-2-基-环己-2-烯基甲基)-二甲胺;
- [5-(4-氟-苄氧基)-2-噻吩-2-基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- 3,4-二氟-N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己

- 基]-苯甲酰胺;
- 萘-2-甲酸 [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-酰胺;
- 5 - N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-3-苯基-丙酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-硝基苯甲酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-甲基-3-硝基苯甲酰胺;
- 10 - N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺;
- 2-(4-氟-苯氧基)-N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-乙酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-3-硝基苯甲酰胺;
- 15 - 呋喃-2-甲酸 [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-2-苯氧基乙酰胺;
- 20 - N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-三氟甲基苯甲酰胺;
- N-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-4-甲氧基-苯甲酰胺;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 25 - 1-(4-溴-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-乙基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-异丙基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,4-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 30 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲硫基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苯基)-4-苯乙基-环己醇;

- 2-二甲基氨基甲基-4-苄基-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 1-(4-氟-3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-苄基-1-(3-三氟甲基-苄基)-环己醇;
- 1-(3,5-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,4-二甲基-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-4-甲基-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3,5-二甲基-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 1-(4-溴-3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 1-(3,4-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,3-二甲基-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 15 - 2-二甲基氨基甲基-1-萘-1-基-4-苄基-环己醇;
- 1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 1-(3-溴-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-苄基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苄基)-4-苄基-环己醇;
- 20 - 2-二甲基氨基甲基-4-苄基-1-间甲苯基-环己醇;
- 4-苄基-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇;
- 4-苄基-1-(3,4-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
- 4-苄基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 25 - 1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 1-(4-溴-3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇;
- 30 - 二甲基-[2-(5-甲基-噁吩-2-基)-5-苄基-环己-2-烯基甲基]-胺;
- [2-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-5-苄基-环己-1-烯基甲基]-二甲

- 胺;
- 二甲基-(5-苯乙基-2-对甲苯基-环己-1-烯基甲基)-胺;
 - [2-(3-氟-4-氟-苯基)-5-苯乙基-环己-1-烯基甲基]-二甲胺;
 - [2-(2,5-二甲基-苯基)-5-苯乙基-环己-1-烯基甲基]-二甲胺;
 - 5 - 二甲基-(5-苯乙基-2-对甲苯基-环己-2-烯基甲基)-胺;
 - [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-5-苯乙基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- 胺;
- [2-(3-氟-4-氟-苯基)-5-苯乙基-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
 - [2-(3-氟-4-氟-苯基)-2-氟-5-苯乙基-环己基甲基]-二甲胺;
 - 10 - [2-氟-5-(4-氟-苄基)-2-对甲苯基-环己基甲基]-二甲胺;
 - 苄基-2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-乙烯基-环己醇
 - 1-(4-叔丁基-苯基)-2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-间甲苯基-环己醇
 - 15 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-苯乙基-4-苯基-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-苯基乙炔基-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-4-苯基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇
 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇
 - 20 - 2-(二甲氨基-苯基-甲基)-1-(2-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己醇
 - 1-苄基-4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇
 - 25 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇
 - 4-苄氧基-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-二环己基-1-醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-环己醇
 - 30 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯基乙炔基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-噁吩-2-基-环己醇
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇

- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苄基-丙基)-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇
- 5 - 4-苄氧基-1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 4-苄氧基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇
- 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇
- 10 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苄基-丙基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(2,3-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 15 - 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苄基)-环己醇
- 醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(3,5-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 20 - 4-(4-氟-苄基)-1-(2-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇
- 25 - 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲基-苄基)-环己醇
- 1,4-二-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(2-氟-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 30 - 4-(4-氟-苄基)-1-(2,4-二氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苄基-环己醇
- 4-(4-氟-苄基)-1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇

- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 5 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-二环己基-1-醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苯乙基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苯基乙炔基-环己醇
- 10 - 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-噻吩-2-基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-三甲基甲硅烷基乙炔基-环己醇
- 15 - 4-(4-氯-苄基)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇
- 4-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-苯基-环己醇
- 20 - 1-(4-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-环己醇
- 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-邻甲苯基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-乙烯基-环己醇
- 25 - 1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-环己醇
- 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-间甲苯基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-二环己基-1-醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-(4-氟-苯基)-环己醇
- 30 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-苯乙基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-苯基乙炔基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氯-苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇

- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇
- 1-(2,3-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-对甲苯基-环己醇
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇
- 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苯基)-环己醇
- 10 - 1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 1-(3,5-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 1-(2-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 15 - 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(2-甲基-苄基)-环己醇
- 20 - 1-(3-氟-4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇
- 1-(4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 1-(2-氟-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 25 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 1-(3-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 1-(2,4-二氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苯基-环己醇
- 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 30 - 2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-邻甲苯基-环己醇

- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-乙烯基-环己醇
- 1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-间甲苯基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-二环己基-1-醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苯乙基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苯基乙炔基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇
- 1-(2,3-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 15 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-对甲苯基-环己醇
- 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 1-(3-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 20 - 1-(3,5-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 25 - 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇
- 1-(2-氯-6-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 30 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇

- 1-(3-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苄基-环己醇
- 1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-3-甲基-苄基)-环己醇
- 5 醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-乙烯基-环己醇
- 1-(4-叔丁基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-间甲苯基-环己醇
- 10 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-二环己基-1-醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苄乙基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苄基乙炔基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-噻吩-2-基-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇
- 15 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇
- 1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇
- 20 - 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- 醇
- 1-(3-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇
- [5-苄氧基-2-(3-甲氧基-苄基)-环己基甲基]-二甲胺;
- [5-(3-氯-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苄基)-环己基甲基]-二甲胺;
- 25 - [2-(3-甲氧基-苄基)-5-(萘-2-基甲氧基)-环己基甲基]-二甲胺;
- [5-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苄基)-环己基甲基]-二甲胺;
- [5-(4-氯-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苄基)-环己基甲基]-二甲胺;
- [5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苄基)-环己基甲基]-二甲胺;
- 30 胺;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇;

- [5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯基甲基]-二甲胺;
- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇;
- 5 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇
- 4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-
- 10 环己基酯;
- 2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-
- 15 环己基酯;
- 3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 20 - 3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基
- 25 酯;
- 4-甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4-二氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 30 - 4-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己

- 基酯;
- 2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-三氟甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 5 - 3,5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 10 - 3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 15 - (4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- (3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯
- 20 - 苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 25 - 萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 30 - 萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 2-羟基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环

- 己基酯;
- 4-甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3,4-二氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 5 - 4-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 10 - 2-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 4-三氟甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3,5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 15 - 4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 20 - 2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - (4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 25 - (3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 30 - 3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;

- 基)-环己基酯;
- 萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
 - 2-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-
- 5 环己基酯;
- 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基-苯基)-环己-1,4-二醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基-苯基)-环己-1,4-二醇;
 - 6-(4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-萘-2-醇;
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己醇;
- 10 - 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯
- 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氨基-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氨基-环己醇;
 - 戊酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯;
- 15 - [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-亚环己基]-乙酸乙酯;
- [3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-亚环己基]-乙酸乙酯;
 - 3-[2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-羟基-环己基]-酚;
- 20 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己醇;
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-环己醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇;
- 25 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己醇;
 - 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基苄基)-环己醇;
 - 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-
- 30 环己醇;
- 4-苄氧基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇;
 - [2,5-二-(4-氟苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲

- 胺;
- 5-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己-3-烯醇;
 - 2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己烷-1,4-二醇;
 - 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己基
- 5 酯;
- 苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
 - 2-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 10 基酯;
- 3-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 基酯;
- 4-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 基酯;
- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 基酯;
- 15 - 3-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 基酯;
- 4-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己
- 基酯;
- 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环
- 20 己基酯;
- 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环
- 己基酯;
- 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环
- 己基酯;
- 25 - 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-
- 环己基酯;
- 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-
- 环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-
- 30 环己基酯;
- 2,6-二氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-
- 环己基酯;

- 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-氟-5-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 5 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 3-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 10 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 15 - 3-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 20 - 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 25 - 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 30 - 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;

- 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 2-氯-6-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 5 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯;
- 4-(2-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 10 - 4-(2-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(3-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 15 - 4-(3-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 20 - 4-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 25 - 4-(2,6-二氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2,6-二氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 30 - 4-(2-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;

- 4-(3-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 5 - 4-(2-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(3-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 10 - 4-(2-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(3-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 15 - 4-(4-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(2-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(3-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 20 - 4-(4-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(2,6-二氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 25 - 4-(2,6-二氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇;
- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 30 - 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己基酯;
- 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-萘-2-基环己基酯;

- 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己醇;
- 6-[2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-羟基-环己基]萘-2-醇

5 它们任选地为其外消旋体，其纯立体异构体、特别是对映体或非对映体，或者立体异构体、特别是对映体或非对映体的任意混合比例的混合物；其表述形式或其酸或其碱或其盐、特别是生理上可接受的盐，或者其溶剂化物、特别是水合物，特别是盐酸盐或二盐酸盐形式。

10 本发明的物质在毒性上是安全的，因此它们适于用作药物制剂中的药物活性成分。因此，本发明还涉及药物组合物，该组合物含有至少一种本发明的取代的 C-环己基甲胺衍生物，以及任选地含有适宜的添加剂和/或助剂和/或任选地含有其它活性成分。

除了至少一种本发明的取代的 C-环己基甲胺衍生物之外，本发明的药物制剂还任选地含有适宜的添加剂和/或助剂，因此还含有赋形剂、填充剂、溶剂、稀释剂、染料和/粘合剂，并且可以以注射液、滴剂或糖浆形式的液体药物制剂给药，以颗粒、片剂、丸剂、贴剂、胶囊、硬膏剂或气雾剂形式的半固体药物制剂给药。助剂等的选择及其用量取决于该药物制剂是否经口服、经口、非经胃肠道、静脉内、腹膜内、真皮内、肌内、鼻内、经颊、直肠或局部例如对皮肤、粘膜或眼给药。片剂、锭剂、胶囊、颗粒、滴剂、汁液和糖浆形式的制剂适于口服施用，溶液、悬浮液、提前重新配制的干制剂和糖浆适于胃肠外、局部和吸入给药。储库形式的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物，可以是溶解形式或硬膏剂，任选地添加有促进皮肤渗透的物质，是适宜的经皮给药制剂。口服或经皮给药制剂形式可以延迟释放本发明的取代的 C-环己基甲胺衍生物。原则上，可以向本发明药物制剂中加入本领域专业人员已知的其它活性成分。

30 活性成分对患者的给药量根据以下因素改变：患者的体重、给药方法、疾病的适应征和严重程度。通常施用 0.005-1000 毫克/千克、优选 0.05-5 毫克/千克的至少一种本发明的取代的 C-环己基甲胺衍生物。

在优选的药物制剂形式中，取代的 C-环己基甲胺衍生物以纯的非对映体和/或对映体、外消旋体或非等摩尔或等摩尔非对映体和/或对

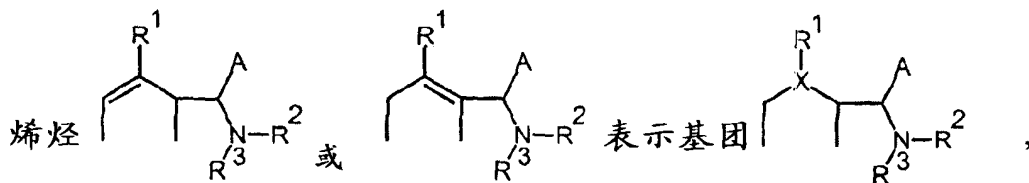
映体混合物的形式存在。

本发明还涉及本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物在制备治疗疼痛、特别是神经性疼痛或慢性疼痛的药物组合物中的应用。为此，优选权利要求 1-11 中任何一项所用的取代的 C-环己基甲胺衍生物以纯
5 的非对映体和/或对映体、外消旋体或非等摩尔或等摩尔非对映体和/或对映体混合物的形式存在。

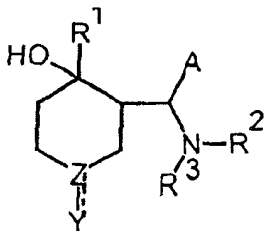
本发明还涉及如下面的描述和实施例中所述的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物的制备方法。

在 DE 19547766 (I. Graudums 等, Grünenthal GmbH, 1995) 中
10 已经描述了某些与此处所用类似的通式 I 的本发明化合物的制备方法。为了制备其中 A 不是氢的通式 I 的本发明物质, 将 Graudums 等所述的方法与文献中已知的制备取代的曼尼希碱的方法 (Risch 等, Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929; Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533; Synlett (1997)
15 974-976) 结合。

为了制备下列结构的本发明物质, 其中

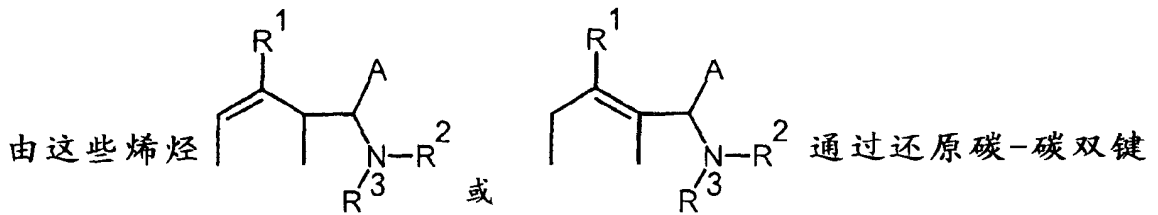


20 任选地在溶剂或溶剂混合物中, 在 20-120°C, 用有机酸或无机酸或其它脱水剂例如酰卤处理下式叔醇



优选使用甲酸或溴化氢。根据所选择的条件, 以这种方式优选或者排

外地得到了一种上述烯烃。

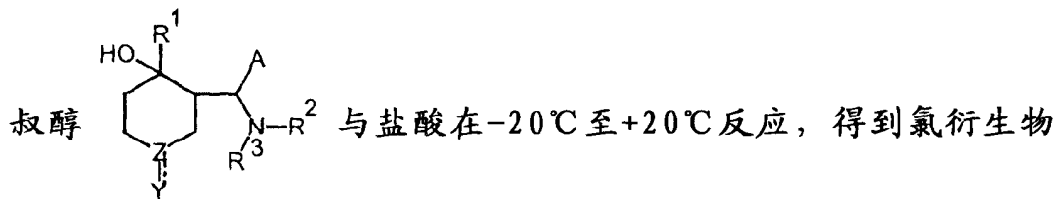


可以得到本发明化合物，其中

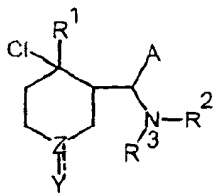
5



为此，将所述烯烃优选在任选地结合有载体的过渡金属存在下、在
10 氢气氛或者过氢压下氢化。

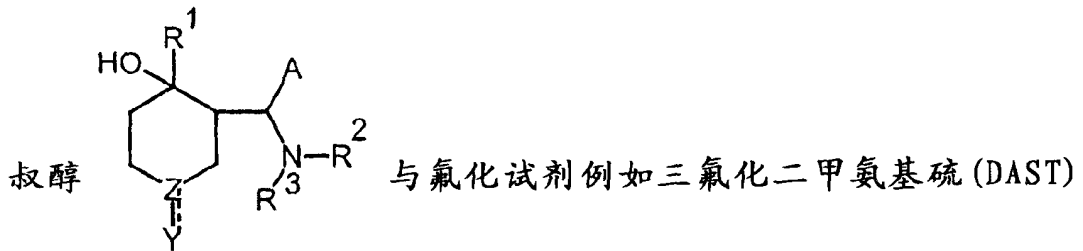
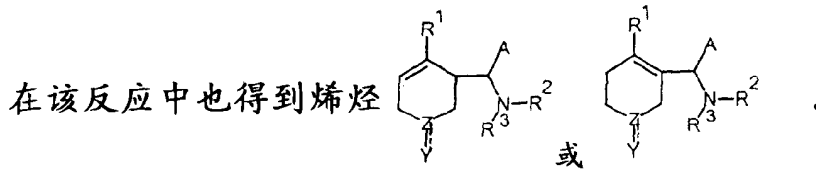


15

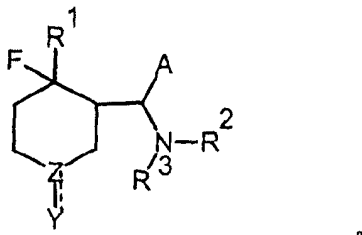


在该反应中，反应持续时间，所用盐酸的浓度以及使用任选加入的溶剂对反应过程有影响。在更加剧烈的条件下，即当使用浓盐酸、长

反应时间或升高的温度时，



5 或 Deoxofluor®反应，得到氟衍生物



为了制备其中

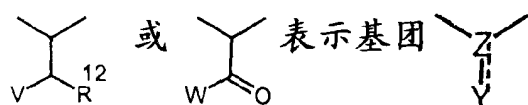
表示 的本发明物质，在还原条件

下，将酮 与氨或铵盐、伯胺或仲胺反应。文献中大量已知

- 10 方法适于该目的 (R. C. Larock; Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989)。优选使用配合氢化物，例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或者尤其优选三乙酰氧基硼氢化钠。如果以这种方式得到伯胺或仲胺，则可以采用文献已知的方法将其与酰卤或酸反应形成酰胺，采用文献已知的方法用烷基、芳烷基或杂芳基烷基卤烷基化，或者还可以采用文献已
- 15

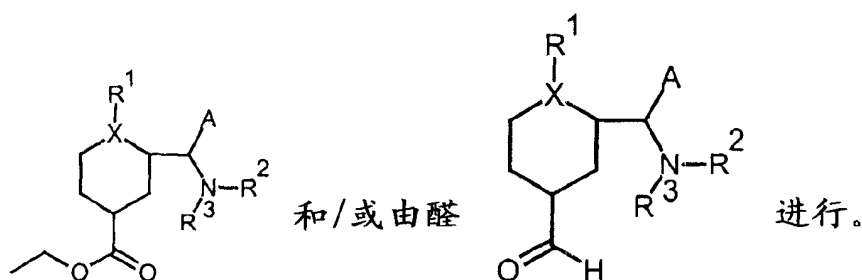
知的方法用醛还原胺化 (R. C. Larock; Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989)。

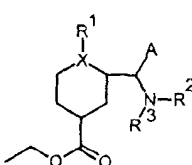
可以采用大量文献已知的方法 (R. C. Larock; Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989)，制备其中

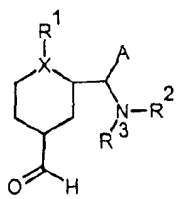
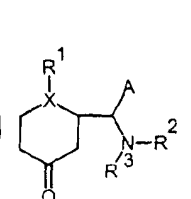


的本发明物质，特别是由酯

10



在此处，所述酯  可以采用上述方法，由市售环己酮-4-甲酸乙酯开始制得。

15 在此处，所述醛  可以由酮  制得，例

如，通过与氯化或溴化甲氧基甲基磷进行 Wittig 反应，并将首先形成的烯醇醚进行酸裂解 (G. Wittig 等, Chem. Ber. 95 (1962) 2514-2525; S. O. Bhanot 等, J. Chem. Soc. C (1968) 2583-2588)。

本发明还涉及通过施用治疗有效剂量的本发明取代的 C-环己基甲胺衍生物或本发明药物制剂进行治疗、特别是治疗非人哺乳动物或人的疼痛的方法，这些非人哺乳动物或人需要疼痛治疗、特别是慢性疼痛治疗。

- 5 通过下文的实施例将对本发明做进一步描述，但是本发明并不限于这些实施例。

实施例

10 下列实施例显示了本发明的化合物、其制备方法和用其进行的效果试验。

一般来说，使用了下面详细情况：

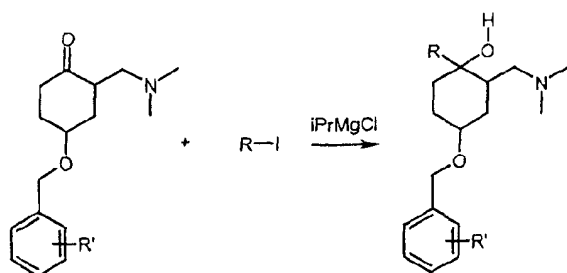
所用化学品和溶剂购自普通的供应商（Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI 等）或是合成的。

- 15 采用 NMR 光谱、ESI-质谱和/或 HPLC 进行分析。

格氏反应 1

反应式：

20



一般说明 1 (AAV 1)：

- 25 在干燥炉中将反应瓶充分干燥。向其中加入芳基碘和 1 毫升 THF。在 -20℃ 加入氯化异丙基镁溶液，并搅拌该混合物 60 分钟，然后加入曼尼希碱和另外 0.25 毫升 THF。在搅拌下，使该混合物缓缓融化至室温，并搅拌过夜。然后将该混合物再冷却至 -20℃，并用氯化铵溶液水解。

反应混合物用各 3 毫升的乙醚萃取 3 次。合并的有机相用硫酸镁干燥，并在 40℃ 真空蒸发。用盐酸盐沉淀进行纯化：将每克粗制的碱溶解在约 10 毫升 2-丁酮中；加入半摩尔当量的水，然后加入 1.1 摩尔当量的氯三甲基硅烷，并搅拌过夜。如果甚至在约 4℃ 冷却下没有形成盐

5 酸盐，则将沉淀的混合物溶解在两倍体积的水中，用小份乙醚洗涤，用少量、约 30% 的氢氧化钠溶液使水相碱化，并用乙醚萃取 3 次（“酸碱萃取”）。将最后的提取物再合并，并进行新的盐酸盐沉淀。

批次 A: R' = H	(实施例 1 - 28)
2.68 mmol (700 mg)	曼尼希碱 (1.22 M, THF 溶液)
5.36 mmol	芳基碘 (R-I)
4.02 mmol (2.01 ml)	氯化异丙基镁溶液 (2 M, THF 溶液)
1.25 ml	THF
2 ml	20% 氯化铵溶液

10 并进行乙醚和硫酸镁后处理。

批次 B: R' = 4-F	(实施例 29 - 50)
2.15 mmol (600 mg)	曼尼希碱 (1.00 M, THF 溶液)
4.30 mmol	芳基碘 (R-I)
3.22 mmol (1.61 ml)	氯化异丙基镁溶液 (2 M, THF 溶液)
1.25 ml	THF
2 ml	20% 氯化铵溶液

并进行乙醚和硫酸镁后处理。

实施例 序号	芳基碘	产率 克 盐酸盐	纯化 酸碱萃取
1	1-溴-4-碘苯	0.190	
2	1-碘-4-三氟甲基苯	0.310	
3	1,2-二氟-4-碘苯	0.172	x
4	2-氟-4-碘甲苯	0.098	x
5	4-碘-1,2-二氟苯	0.340	
6	1-碘萘	0.191	x
7	4-碘-1,2-二甲基苯	0.246	x
8	2-氟-5-碘甲苯	0.167	x
9	4-氟-2-碘甲苯	0.148	x
10	1-氟-2-氟-4-碘苯	0.151	x
11	4-氟-2-碘苯甲醚	0.556	x
12	1-溴-2-碘苯	0.208	x
13	2-碘苯甲醚	0.644	
14	1-碘-2-甲硫基苯	0.665	
15	1-氟-4-碘苯	0.194	x
16	1-溴-3-碘苯	0.152	x
17	1-溴-2-氟-4-碘苯	0.287	x
18	4-碘苯甲醚	0.296	x
19	1-氟-2-碘苯	0.218	x

表(续)

20		1-碘-3-三氟甲基苯	0.240	x
21		1-碘-4-戊基苯	0.164	
22		2-碘-1,4-二甲基苯	0.084	x
23		1-碘-4-异丙基苯	0.151	x
24		1-碘-2,3-二甲基苯	0.127	x
25		1-氟-3-碘苯	0.195	x
26		1-碘-3,5-二(三氟甲基)苯	0.220	
27		1-乙基-4-碘苯	0.096	x
28		3,5-二氟-5-碘苯	0.349	
29		2-碘甲苯	0.083	x
30		4-碘甲苯	0.105	x
31		2-碘-1,4-二甲基苯	0.089	
32		2-碘-1,2-二甲基苯	0.066	x
33		1-碘-3,5-二甲基苯	0.098	
34		1-碘-4-异丙基苯	0.129	x
35		1-氟-3-碘苯	0.065	x
36		1-氟-4-碘苯	0.100	x
37		1,2-二氟-4-碘苯	0.081	
38		2-氟-4-碘甲苯	0.161	
39		2-氟-5-碘甲苯	0.105	
40		1-氟-2-碘苯	0.077	
41		1-氟-3-碘苯	0.212	
42		1-氟-4-碘苯	0.107	
43		1,2-二氟-4-碘苯	0.255	
44		1-氟-2-氟-4-碘苯	0.092	
45		1,3-二氟-5-碘苯	0.183	
46		4-氟-2-碘苯甲醚	0.173	x
47		1-碘-4-三氟甲基苯	0.106	

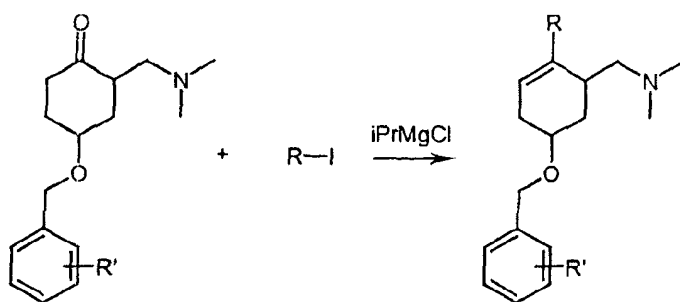
表 (续)

48		1-碘-3,5-二(三氟甲基)苯	0.087	
49		2-碘苯甲醚	0.243	x
50		1-碘-2-甲硫基苯	0.240	x

包括消除反应的格氏反应 1

反应式:

5



实施: 参见 AAV 1.

批次 A: R' = H (实施例 51)

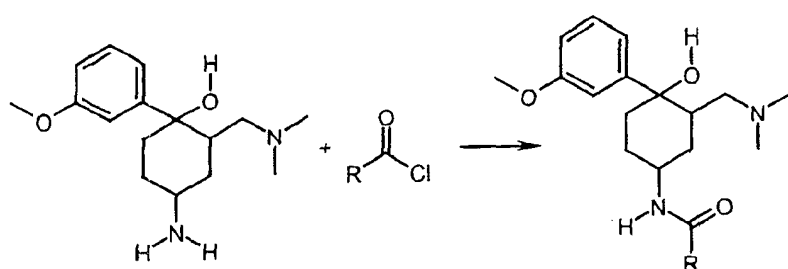
批次 B; R' = 4-F (实施例 52)

10

实施例		芳基碘	产率	纯化
序号			克 盐酸盐	酸碱萃取
51		2-碘噻吩	0.308	x
52		2-碘噻吩	0.102	

酰化反应 1

反应式:



一般说明 2 (AAV 2):

在干燥炉中将装置充分干燥。向其中加入酰氯和 1 毫升二氯甲烷。在 -10°C 加入三乙胺，并搅拌该混合物 20 分钟，然后加入溶解在 4 毫升二氯甲烷中的胺。在搅拌下，使该混合物缓缓融化至室温，并搅拌过夜。

在室温，加入稀释的氢氧化钾溶液，然后将该混合物离心。分离各相，有机相用硫酸镁干燥，并在 40°C 真空蒸发。通过盐酸盐沉淀进行纯化，该纯化任选地在酸碱萃取之后进行（参见 AAV 1）。

批次 A:	(实施例 53 - 62)
3.59 mmol (1.00 g)	4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己醇
5.39 mmol	酰氯 (RCOCl)
9.74 mmol (1.36 ml)	三乙胺
5 ml	二氯甲烷
2 ml	氢氧化钾溶液 (2M)

10

并进行硫酸镁后处理。

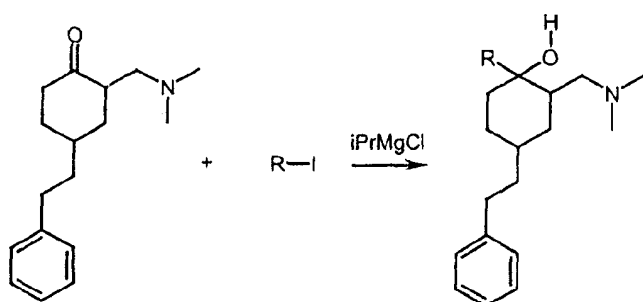
批次 B:	(实施例 63 和 64)
2.16 mmol (600 g)	4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己醇
3.23 mmol	酰氯 (RCOCl)
4.31 mmol (0.60 ml)	三乙胺
3 ml	二氯甲烷
1.5 ml	氢氧化钾溶液 (2M)

并进行硫酸镁后处理。

实施例 序号	酰氯	产率 克盐酸盐	纯化 酸碱萃取
53	3,4-二氯苯甲酰氯	0.627	
54	2-萘酰氯	0.512	
55	3-苯基丙酰氯	0.119	
56	4-硝基苯甲酰氯	0.975	
57	4-甲基-3-硝基苯甲酰氯	0.656	
58	3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯	0.236	X
59	4-氯苯氧基乙酰氯	0.639	X
60	3-硝基苯甲酰氯	0.302	X
61	2-呋喃酰氯	0.746	X
62	苯氧基乙酰氯	0.527	X
63	4-(3-氟甲基)苯甲酰氯	0.212	X
64	4-甲氧基苯甲酰氯	0.510	X

格氏反应 2

5 反应式:



一般说明 3 (AAV 3):

10 将装置充分干燥并用吹入氮气。向其中加入芳基碘和 1 毫升 THF。
在 -20°C 加入氯化异丙基镁溶液，并搅拌该混合物 60 分钟，然后加入

曼尼希碱和另外 0.25 毫升 THF。在搅拌下，使该混合物缓缓融化至室温，并搅拌过夜。然后将该混合物再冷却至 -20°C ，并用氯化铵溶液水解。

反应混合物用各 3 毫升的乙醚萃取 3 次。合并的有机相用硫酸镁干燥，并在 40°C 真空蒸发。用柱色谱进行纯化。

纯化的产物然后以盐酸盐形式沉淀，并重结晶（参见 AAV1）。

批次:	(实施例 65-97)
2.00 mmol (0.52 g)	曼尼希碱 (1.0 M, THF 溶液)
4.00 mmol	芳基碘 (R-I)
3.00 mmol (1.73 ml)	氯化异丙基镁溶液 (2 M, THF 溶液)
1.25 ml	THF
2 ml	20% 氯化铵溶液

并进行乙醚和硫酸镁后处理。

10

实施 例	芳基碘	产率	纯化	
			克盐酸盐	柱色谱
65*	1-氟-4-碘苯	0.134	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
66*	1-氟-4-碘苯	0.072	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
67	1-溴-4-碘苯	0.154	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
68*	1-乙基-4-碘 苯	0.114	己烷/乙酸乙酯 /MeOH (9/3/1)	2-丁酮/ 乙醚
69*	1-乙基-4-碘 苯	0.225	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚

表 (续)

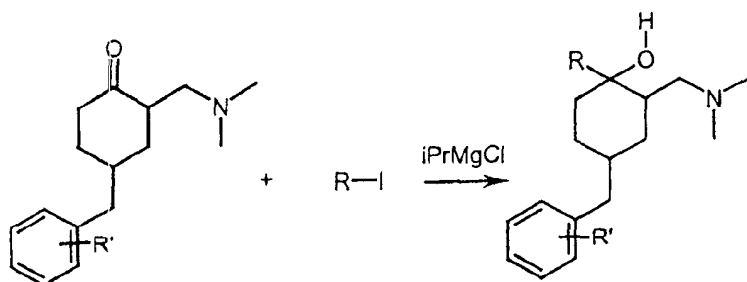
70		1-碘-4-异丙基苯	0.093	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
71*		4-碘苯甲醚	0.175	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
72*		4-碘苯甲醚	0.107	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
73		1-碘-2,4-二甲基苯	0.136	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
74		1-碘-2-甲硫基-苯	0.204	己烷/乙酸乙酯 /MeOH (9/3/1)	2-丁酮/ 乙醚
75		4-氟-2-碘甲 苯	0.136	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
76		2-碘-1,4-二 甲基苯	0.176	己烷/乙酸乙酯 /MeOH (12/3/1)	2-丁酮/ 乙醚
77		4-碘甲苯	0.140	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
78		1-氟-3-碘苯	0.126	己烷/乙酸乙酯 /MeOH (12/3/1)	2-丁酮/ 乙醚
79		1-氟-3-碘苯	0.255	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
80		1-氟-2-氟- 4-碘苯	0.110	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
81		1-碘-3-三氟 甲基苯	0.220	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
82		1,2-二氟-5- 碘苯	0.324	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
83		4-碘-1,2-二 甲基苯	0.170	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
84		1,2-二氟-4- 碘苯	0.390	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚

表(续)

85	1-氯-4-碘苯	0.202	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
86	2-氯-4-碘甲 苯	0.173	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
87	1-碘-3,5-二 甲基苯	0.083	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
88	1-溴-2-氯- 4-碘苯	0.096	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
89*	1-碘-2,3-二 甲基苯	0.145	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
90*	1-碘-2,3-二 甲基苯	0.096	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
91	1-碘-萘	0.082	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
92	1-碘-3,5-二 -三氟甲基苯	0.168	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
93	1-溴-3-碘苯	0.081	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
94	2-氯-5-碘甲 苯	0.216	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
95*	3-碘甲苯	0.079	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚
96*	3-碘甲苯	0.088	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚

在带*号的实施例中可以分离非对映体。

反应式:



5 实施: 参见 AAV 3。

批次 A: $R' = H$ (实施例 97 和 99)

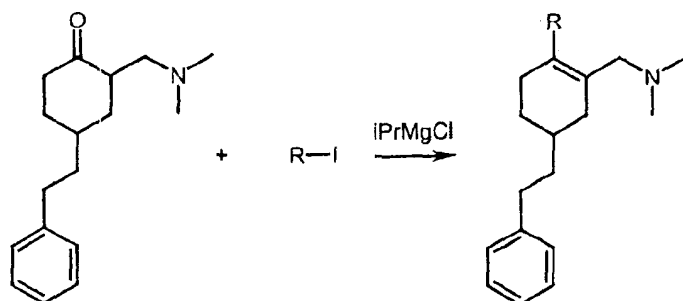
批次 B: $R' = 3-OCH_3$ (实施例 100 - 102)

批次 C: $R' = 4-F$ (实施例 103 和 104)

实施例	芳基碘	产率	纯化	
序号		克盐酸盐	柱色谱	结晶
97	3-碘甲苯	0.033	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
98	1,2-二氟- 4-碘苯	0.125	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
99	4-碘甲苯	0.080	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
100	4-碘甲苯	0.097	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
101	1-氟-4-碘 苯	0.104	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
102	1-溴-2-氟- 4-碘苯	0.101	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
103	4-碘甲苯	0.080	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯
104	1-氟-4-碘 苯	0.080	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	乙醚/乙酸 乙酯

包括消除反应的格氏反应 2

反应式:



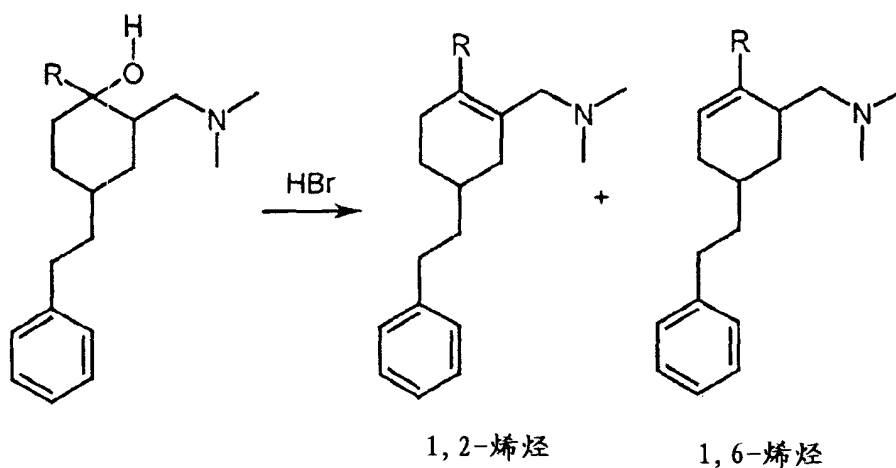
5 实施: 参见 AAV 3。

实施例	芳基碘	产率	纯化	
序号		克盐酸盐	柱色谱	结晶
105	2-碘-5-甲基-噻吩	0.122	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	2-丁酮/ 乙醚

消除反应 1

反应式:

10



一般说明 4 (AAV 4):

向其中加入叔醇和氢溴酸。在 80℃ 油浴温度下搅拌该混合物 4 小时 (该混合物任选地在室温再搅拌过夜)。然后向该混合物中加入 40

克冰，在冷却下用氢氧化钠溶液调节至 pH 10-11，然后用各约 20 毫升乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，用硫酸镁干燥并真空蒸发。经柱色谱分离异构烯烃。纯化的产物然后以盐酸盐形式沉淀，并重结晶。

批次:	(实施例 106 - 110)
3.00 mmol	叔醇 (盐酸盐)
30.0 ml	48% 氢溴酸

5

并用 32% 氢氧化钠溶液和乙酸乙酯进行后处理。

1, 2-烯烃:

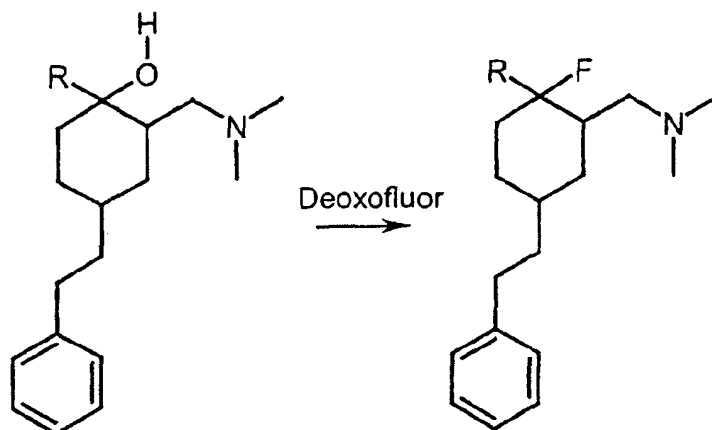
实施例	代码	产率	纯化	
序号		克盐酸盐	柱色谱	结晶
106		0.050	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚
107		0.214	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚
108		0.074	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚
109		0.098	乙酸乙酯/己烷/MeOH (3/12/1)	MEK/乙醚

10 1, 6-烯烃:

实施例	代码	产率	纯化	
序号		克盐酸盐	柱色谱	结晶
110		0.175	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚
111		0.027	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚
112		0.161	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚

氟化 1

反应式:



5 一般说明 5 (AAV 5):

将装置充分干燥并吹入氮气。向其中加入 5 毫升二氯甲烷和 Deoxofluor。在 -15°C 缓缓滴加溶解在剩余二氯甲烷中的离析物，并将该混合物再搅拌 90 分钟。然后在冷却下加入一些水，并用碳酸钠溶液调节该混合物的 pH 至 11。该混合物用二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机相用硫酸镁干燥，并真空蒸发。经柱色谱纯化。纯化的产物然后以盐酸盐形式沉淀，并重结晶。

批次:	(实施例 113)
1.50 mmol	离析物 (叔醇)
5.00 mmol	Deoxofluor
15 ml	二氯甲烷 (无水的)

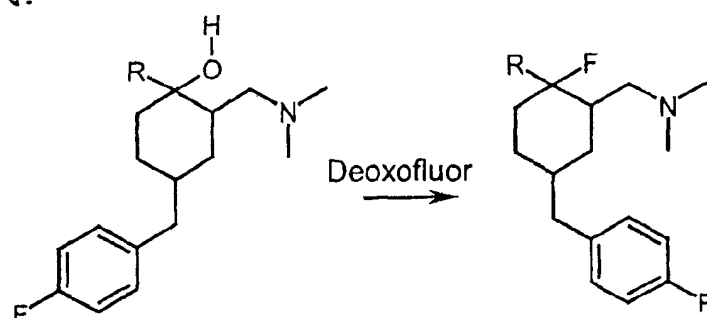
并用 32% 氢氧化钠溶液和乙酸乙酯进行后处理。

实施例 序号	产率 克盐酸盐	纯化	
		柱色谱	结晶
113	0.050	乙醚/己烷/MeOH (25/25/1)	MEK/乙醚

15

氟化 2

反应式:

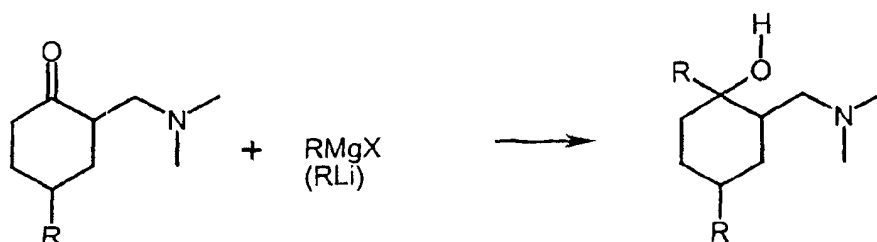


5 实施: 参见 AAV 5:

实施例	产率	纯化	
序号	克盐酸盐	柱色谱	结晶
114	0.032	乙酸乙酯	乙醚

格氏反应 4

10 反应式:



一般说明 6 (AAV 6):

15 在惰性气体并冷却到 -10°C 条件下, 向充分干燥的反应瓶中加入溶解在 THF 中的曼尼希碱($400\ \mu\text{l}$, 0.5M)。然后在搅拌下, 加入两当量的所制备的格氏试剂或有机锂试剂 (0.5M , THF 溶液或乙醚溶液, $800\ \mu\text{l}$)。在室温搅拌该反应混合物。3 小时后, 将该混合物再冷却到 -10°C , 并用氯化铵溶液水解。

反应混合物用乙酸乙酯萃取 2 次, 并在 40°C 真空蒸发。

用 ESI-MS 确定其特征。

所用格氏试剂或有机锂试剂由下列物质制备：

- 溴化苯基镁
- 溴化 4-氟苯基镁
- 5 氯化苄基镁
- 溴化 4-氟-3-甲基苯基镁
- 溴化邻甲苯基镁
- 溴化乙烯基镁
- 溴化 4-叔丁基苯基镁
- 10 氯化环戊基镁
- 氯化间甲苯基镁
- 氯化环己基镁
- 溴化 4-氟苯基镁
- 溴化苯乙基镁
- 15 苯基乙炔锂
- 2-噻吩基锂
- 1-溴镁-2, 4-二氟苯
- 溴化 3-溴苯甲醚镁
- 溴化苯基丙基镁
- 20 溴化 2, 3-二氟苯基镁
- 溴化对甲苯基镁
- 溴化 4-溴苯甲醚镁
- 溴化环己基甲基镁
- 2-溴镁-4-氟苯甲醚
- 25 溴化 3-氟苯基镁
- 溴化 3-氟苯基镁
- 溴化 3, 5-二氟苯基镁
- 氯化 2-氟苄基镁
- 氯化 4-氟苄基镁
- 30 氯化 3-甲氧基苄基镁
- 5- 溴 镁 -2- 氟 三 氟 甲 苯 (5-bromomagnesium-2-chlorobenzotrifluoroide)

- 溴化 3-氟苄基镁
 溴化 2-甲氧基苄基镁
 氯化 2-甲基苄基镁
 溴化 3-氯-4-氟苄基镁
 5 3-溴镁三氟甲苯(3-bromomagnesiumbenzotrifluoroide)
 氯化 3-甲基苄基镁
 氯化 4-氯苄基镁
 氯化 2-氯-6-氟苄基镁
 氯化 2,5-二甲基苄基镁
 10 氯化 3-氯苄基镁
 氯化 2,4-二氯苄基镁
 2-溴甲基-1,4-二甲基苯
 4-溴-1-氯-2-三氟甲基苯

实施例	名称	计算的 质量	测定的 质量
115	1-苄基-2-(二甲基氨基-苄基-甲基)- 4-苄基-环己醇	399.57	400.4
116	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-4-苄基- 1-乙烯基-环己醇	335.49	336.3
117	1-(4-叔丁基-苄基)-2-(二甲基氨基- 苄基-甲基)-4-苄基-环己醇	441.65	442.4
118	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-4-苄基- 1-间甲苯基-环己醇	399.57	400.3
119	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-1-苯乙基 -4-苄基-环己醇	413.6	414.5
120	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-4-苄基- 1-苄基乙炔基-环己醇	409.57	410.3
121	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-1-(3-甲 氧基-苄基)-4-苄基-环己醇	415.57	416.3
122	2-(二甲基氨基-苄基-甲基)-4-苄基- 1-(3-苄基-丙基)-环己醇	427.63	428.5

表(续)

123	2-(二甲基氨基-苯基-甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇	415.57	416.3
124	2-(二甲基氨基-苯基-甲基)-1-(2-甲氧基-苯基)-4-苯基-环己醇	415.57	416.3
125	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己醇	339.47	340.4
126	1-苄基-4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-环己醇	353.5	354.4
127	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇	371.49	372.4
128	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇	353.5	354.4
129	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇	289.41	290.3
130	4-苄氧基-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇	331.49	332.4
131	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇	353.5	354.4
132	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-二环己-1-醇	345.52	346.4
133	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-苯基)-环己醇	357.46	358.3
134	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-苯乙炔基-环己醇	363.5	364.3
135	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-噻吩-2-基-环己醇	345.5	346.4
136	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇	369.5	370.4
137	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇	381.55	382.4

表(续)

138	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇	353.5	354.4
139	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇	369.5	370.3
140	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟-苯基)-环己醇	357.46	358.4
141	4-苄氧基-1-(3-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	373.92	374.4
142	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	383.53	384.4
143	4-苄氧基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	441.92	442.3
144	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-环己醇	371.49	372.4
145	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇	367.53	368.4
146	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇	381.55	382.4
147	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇	387.95	388.8
148	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇	400	400.8
149	4-(4-氟苄基)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	426.81	427.0/ 428.9
150	4-(4-氟苄基)-1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-环己醇	377.99	378.8
151	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-环己醇	405.94	406.7
152	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苯基)-环己醇	375.91	376.7

表(续)

153	4-(4-氯苄基)-1-(3-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	392.36	393.0
154	4-(4-氯苄基)-1-(3,5-二氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	426.81	426.5/ 428.3
155	4-(4-氯苄基)-1-(2-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	406.39	406.9
156	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氯苄基)-环己醇	389.94	390.8
157	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氯苄基)-环己醇	389.94	390.7
158	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇	387.95	388.8
159	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2-甲基-苄基)-环己醇	385.97	386.8
160	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲基-苄基)-环己醇	385.97	386.7
161	1,4-二-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	406.39	407.1
162	4-(4-氯苄基)-1-(2-氯-6-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	424.38	425.1
163	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇	400	400.8
164	4-(4-氯苄基)-1-(3-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	406.39	407.0
165	4-(4-氯苄基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	440.84	440.9/ 442.4
166	4-(4-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苄基-环己醇	357.92	358.5
167	4-(4-氯苄基)-1-(4-氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	392.36	392.7/ 394.5

表(续)

168	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇	389.94	390.6
169	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-邻甲苯基-环己醇	371.95	372.5
170	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-乙烯基-环己醇	307.86	308.5
171	4-(4-氟苄基)-1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-环己醇	349.94	350.3
172	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-间甲苯基-环己醇	371.95	372.5
173	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-双环己-1-醇	363.97	364.4
174	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟苯基)-环己醇	375.91	376.5
175	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苯乙基-环己醇	385.97	386.5
176	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-苯基-乙炔基-环己醇	381.94	382.5
177	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-噻吩-2-基-环己醇	363.95	364.4
178	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇	371.95	372.6
179	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-环己醇	387.95	388.6
180	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-三甲基甲硅烷基乙炔基-环己醇	378.03	378.7
181	4-(4-氟苄基)-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	460.36	460.8/ 462.1
182	4-(4-氟苄基)-1-(3-氟-4-氟-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇	410.35	410.6/ 412.4

表(续)

183	4-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇	425.92	426.6
184	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-苯基-环己醇	341.46	342.4
185	1-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	375.91	376.5
186	1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	355.49	356.4
187	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇	373.48	374.4
188	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-邻甲苯基-环己醇	355.49	356.4
189	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-乙烯基-环己醇	291.4	292.3
190	1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	397.57	398.4
191	1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	333.49	334.5
192	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-间甲苯基-环己醇	355.49	356.3
193	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-双环己-1-醇	347.51	348.4
194	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(4-氟苯基)-环己醇	359.45	360.4
195	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-苯乙基-环己醇	369.52	370.4
196	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-苯基乙炔基-环己醇	365.49	366.3
197	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇	347.49	348.3

表(续)

198	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	371.49	372.3
199	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-苄基-丙基)-环己醇	383.55	384.4
200	1-(2,3-二氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	410.35	410.6/ 412.4
201	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-对甲苯基-环己醇	355.49	356.4
202	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(4-甲氧基-苄基)-环己醇	371.49	372.3
203	1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	361.54	362.4
204	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(5-氟-2-甲氧基-苄基)-环己醇	389.48	390.4
205	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-氟苄基)-环己醇	359.45	360.4
206	1-(3-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	375.91	376.5/ 377.5
207	1-(3,5-二氯-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	410.35	410.6/ 412.3
208	1-(2-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	389.94	390.7
209	2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(4-氟苄基)-环己醇	373.48	374.5
210	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-甲氧基-苄基)-环己醇 385.52	385.52	386.4
211	1-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	443.91	444.5/ 445.4
212	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-氟苄基)-环己醇	373.48	374.4

表(续)

213	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(2-甲氧基-苄基)-环己醇	371.49	372.4
214	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(2-甲基-苄基)-环己醇	369.52	370.4
215	1-(3-氯-4-氟-苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	393.9	394.5
216	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-三氟甲基-苄基)-环己醇	409.46	410.5
217	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇	369.52	370.4
218	1-(4-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	389.94	390.5
219	1-(2-氯-6-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	407.93	408.5
220	2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟苄基)-环己醇	383.55	384.4
221	1-(3-氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	389.94	390.4/ 391.3
222	1-(2,4-二氯苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄基)-环己醇	424.38	424.5/ 426.3
223	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苄基-环己醇	353.5	354.5
224	1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	367.53	368.6
225	2-二甲基氨基甲基-1-(4-氟-3-甲基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	385.52	386.4
226	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-间甲苯基-环己醇	367.53	368.5
227	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-乙烯基-环己醇	303.44	304.3

表(续)

228	1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	409.61	410.7
229	1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	345.52	346.4
230	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-间甲苯基-环己醇	367.53	368.4
231	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-双环己-1-醇	359.55	360.4
232	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苯乙基-环己醇	381.55	382.4
233	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-苯基乙炔基-环己醇	377.52	378.4
234	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-噻吩-2-基-环己醇	359.53	360.3
235	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇	383.53	384.4
236	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-苯基-丙基)-环己醇	395.58	396.6
237	1-(2,3-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	422.39	422.8/ 424.5
238	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-甲苯基-环己醇	367.53	368.5
239	1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	373.58	374.8
240	2-二甲基氨基甲基-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	401.52	402.5
241	1-(3-氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	387.95	388.5
242	1-(3,5-二氯-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	422.39	422.7/ 424.5

表(续)

243	1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	455.94	456.6/ 457.4
244	2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	385.52	386.4
245	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇	383.53	384.4
246	2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-环己醇	421.5	422.6
247	1-(2-氟-6-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	419.96	420.9/ 422.6
248	2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	395.58	396.7
249	1-(3-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基-苄基)-环己醇	401.97	402.9
250	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苯基-环己醇	357.46	358.4
251	1-苄基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	371.49	372.8
252	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-环己醇	389.48	390.4
253	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-乙烯基-环己醇	307.4	308.6
254	1-(4-叔丁基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	413.57	414.6
255	1-环戊基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	349.48	350.4
256	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-间甲苯基-环己醇	371.49	372.5
257	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-双环己-1-醇	363.51	364.6

表(续)

258	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苯乙基-环己醇	385.52	386.5
259	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-苯基乙炔基-环己醇	381.49	382.6
260	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-噻吩-2-基-环己醇	363.49	364.6
261	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇	387.49	388.6
262	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇	371.49	372.6
263	1-环己基甲基-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	377.54	379.0
264	2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	389.48	390.7
265	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(2-甲氧基-苯基)-环己醇	387.49	388.8
266	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-1-(3-甲基-苄基)-环己醇	385.52	387.0
267	2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	399.54	400.9
268	1-(3-氟苄基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟-苄氧基)-环己醇	405.94	406.8
340	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-苯基-丙基)-环己醇; 盐酸盐		
341	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-(3-苯基-丙基)- 环己醇; 盐酸盐		
342	2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己 醇; 盐酸盐		
343	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-氟苄基)-环己醇; 盐 酸盐		

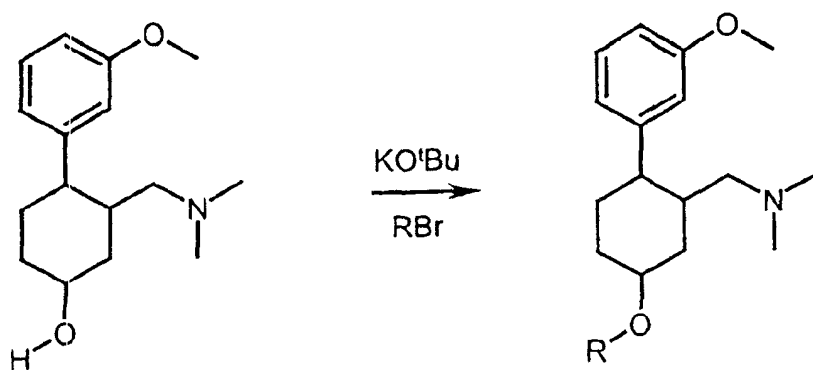
表 (续)

344	2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-对甲苯基-环己醇; 盐酸盐
345	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-对甲苯基-环己醇; 盐酸盐
346	2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-4-(4-氟苄氧基)-环己醇; 盐酸盐
347	4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(2,5-二甲基-苄基)-环己醇; 盐酸盐
348	1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-环己醇; 盐酸盐
349	4-苄氧基-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-二甲基氨基甲基-环己醇; 盐酸盐

烷基化

反应式:

5



一般说明 7 (AAV 7):

将 360 毫克 3-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐置于 3 毫升 THF (p. a.) 中, 加入 340 毫克叔丁醇钾 (2.5 摩尔当量), 再搅拌 15 分钟。然后通过滴加, 将相应的取代的苄基溴 (1.5 摩尔当量) 溶解在 0.6 毫升 THF (p. a.) 中, 并在室温再搅拌 16 小时。

对于后处理, 加入 2.2 毫升水, 然后用各 10 毫升乙酸乙酯萃取该混合物 2 次, 合并的提取液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗产物经硅

胶色谱纯化，用乙酸乙酯/甲醇/己烷 (V/V/V = 1:1:1) 洗脱。按照与 AAV 1 相同的方式，所得产物用氯三甲基硅烷在 2-丁酮中的溶液转化为相应的盐酸盐。

- 5 当制备 [5-(4-甲氧基苄氧基)-2-(3-甲氧基苯基)-环己基甲基]-二甲胺时，分离出环己烯衍生物 [5-(4-甲氧基苄氧基)-2-(3-甲氧基苯基)-环己-2-烯基甲基]-二甲胺作为第二产物，因为所用的 3-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐被初期的 5-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)-环己-3-烯醇盐酸盐污染，后者被钨催化氢化，得到 3-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)环己醇。

10

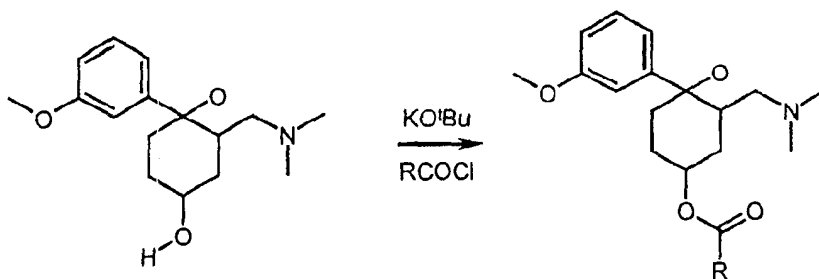
按照 AAV 7 的实施例：

269	[5-苄氧基-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
270	[5-(3-氯-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
271	[2-(3-甲氧基-苯基)-5-(萘-2-基甲氧基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
272	[5-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
273	[5-(4-氯-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
274	[5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己基甲基]-二甲胺；盐酸盐
275	2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇；盐酸盐
276	[5-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-甲氧基-苯基)-环己-2-烯基甲基]-二甲胺；盐酸盐

烷基化 2

15

反应式:



一般说明 8 (AAV 8):

- 5 在干燥的反应瓶中, 将 5 毫升 0.5M 叔丁酸钾溶液置于 THF (p. a.) 中, 在 -10°C 加入 2 毫升相应的醇在 THF 中的 1M 溶液, 在加热至室温下搅拌 30 分钟, 再冷却至 -10°C , 加入在 THF (p. a.) 中的 2 毫升相应酰氯的 1.25M 溶液, 并在 30°C 搅拌 1 小时。

- 10 对于后处理, 在 0°C , 加入 2 毫升 1M 碳酸氢钠溶液, 分离上清液 THF 相, 用异丙醚/甲醇 (V/V = 1/1) 进行硅胶色谱, 按照与 AAV 1 相同的方式, 通过溶解在 2-丁酮中、并向盐酸盐中加入水和氯三甲基硅烷转化所得产物。

具有 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,4-二醇盐酸盐 (平伏醇 (equatorial alcohol)) 的 AAV 8 的混合物:

15

282	2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
281	3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
280	4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
307	2-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
306	萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
305	3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐

表 (续)

304	3, 4, 5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
303	苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
302	(3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
301	(4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
300	环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
299	2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
298	3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
297	4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
296	3, 5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
295	4-三氟甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
294	2-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
293	3-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
292	4-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
291	3, 4-二氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
290	4-甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐

表 (续)

309	2-羟基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
289	萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
287	3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
336	戊酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐

具有 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,4-二醇盐酸盐 (轴向醇 (axial alcohol)) 的 AAV 8 的混合物:

5

277	丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
286	2,2-二甲基-丙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
285	3-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
284	4-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
327	2-甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
326	萘-1-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
325	3,5-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
324	3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
323	苯乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐

表(续)

322	(3-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
321	(4-甲氧基-苯基)-乙酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
320	环戊烷甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
319	2-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
318	3-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
317	4-氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
316	3,5-二氟-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
315	4-三氟甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
314	2-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
313	3-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
312	4-氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
311	3,4-二氯-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
310	4-甲基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
308	萘-2-甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐
288	3,4-二甲氧基-苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯; 盐酸盐

实施例 278:

4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己醇 二盐酸盐:

在搅拌下, 向 2.64 克氟基硼氢化钠在 45 毫升无水甲醇中的溶液中分批加入 2.43 克干燥的氯化锌, 然后继续搅拌 30 分钟。将该溶液
5 缓缓滴加至 16.7 克无水乙酸铵和 9.0 克 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮在 45 毫升无水甲醇中的悬浮液中, 然后在室温搅拌 72 小时。

对于后处理, 在冰浴中滴加 45 毫升半浓缩盐酸, 添加完成后继续搅拌 1 小时, 并真空除去甲醇。在冰冷却下, 向残余物中加入 30 克氢
10 氧化钾, 并用各 25 毫升二氯甲烷萃取 3 次, 合并的提取液用碳酸钾干燥, 过滤并浓缩。分离的粗产物 (8.8 克) 经硅胶色谱纯化。按照与 AAV 1 相同的方法, 将所得 6.25 克 4-氨基-2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己醇转化为相应的二盐酸盐。

15 实施例 334 和 335:

2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氨基-环己醇 二盐酸盐
(平伏和轴向的胺)

在氮气氛下, 将 18.8 克 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基
20 苯基)环己酮溶解在 210 毫升 THF p. a. 中, 在冰/甲醇浴中加入 24.3 毫升 5.6M 甲胺在 THF 中的溶液, 然后加入 5.72 毫升冰醋酸, 并分批加入总量为 20.0 克的三乙酰氧基硼氢化钠。添加完成后, 移去冰浴, 然后在加热至室温条件下将该混合物搅拌 16 小时。

对于后处理, 加入 120 毫升氢氧化钠溶液, 该混合物用各 100 毫
25 升乙醚萃取 3 次, 合并的提取液用各 50 毫升水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得粗产物 (17.4 克) 中的 2.5 克用甲醇进行色谱纯化。得到 580 毫克或 600 毫克 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-甲氨基-环己醇的两种非对映体, 分别与平伏和轴向产物相应, 按照与 AAV 1 相同的方法, 将这些产物转化为相应的二盐酸盐。

30 实施例 279:

2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇
盐酸盐:

按照与 AAV 7 相同的方法, 由 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐和 2-溴甲基萘制备 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-4-(萘-2-基甲氧基)-环己醇和相应的盐酸盐。

5 实施例 350:

[2,5-二-(4-氟苄氧基)-2-(3-甲氧基苯基)-环己基甲基]-二甲胺盐酸盐

当按照 AAV 7 的方法将 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐与 4-氟苄基溴反应时, 经硅胶色谱纯化后, 10 也得到 [2,5-二-(4-氟苄氧基)-2-(3-甲氧基苯基)-环己基甲基]-二甲胺作为第二产物, 按照与 AAV 1 相同的方法, 将其转化为相应的盐酸盐。

实施例 283:

15 丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯 盐酸盐:

在氮气氛围下, 将 28.0 克 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮溶解在 140 毫升异丙醇中, 分批加入 1.72 克硼氢化钠, 然后继续搅拌该混合物 1 小时。对于后处理, 首先加入 91 毫升 2M 盐酸, 20 然后加入 20 毫升 10M 氢氧化钠溶液, 该混合物用各 100 毫升二氯甲烷萃取两次, 合并的提取液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得粗产物 (29.8 克) 溶解在 500 毫升丙酮中, 并通过加入 1.82 毫升水、然后加入 12.7 毫升氯三甲基硅烷并搅拌过夜, 转化为 25.7 克 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐 (平伏醇)。

25 加入 2M 碳酸钠溶液后, 用乙酸乙酯萃取两次, 可以从母液中分离出 5.6 克富含非对映体的还原产物, 并通过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (V/V = 1:3) 洗涤。经盐酸盐沉淀后, 得到 4.1 克 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐 (轴向醇)。

在氮气氛围下, 将 205 克 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐 (平伏醇) 悬浮在 2050 毫升 THF p. a. 中, 30 缓缓加入 149 克叔丁醇钾, 搅拌该混合物 1 小时, 滴加 71 毫升丁酰氯, 并将该混合物再搅拌 1 小时, 然后加入 36 克叔丁醇钾和 34 毫升丁酰

氯。对于后处理，加入 980 毫升水，该混合物用各 1000 毫升乙酸乙酯萃取两次，合并的提取液用少量 1M 碳酸氢钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将所得粗产物 (236 克) 与另外类似制得的该粗产物 (232 克) 合并，溶解在 2400 毫升丙酮和 470 毫升无水乙醇中，并加入半摩尔当量的水和 1 摩尔当量的氯三甲基硅烷，得到 442 克丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯 盐酸盐。

实施例 332 和 333:

(+)-和(-)-丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)-环己基酯

如对外消旋体所述的那样，通过下述方法制备对映体 (+)-和(-)-丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)-环己基酯：将丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基酯外消旋体酶促拆分，然后分离剩余的丁酸酯，并重复酯化所得的 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)环己烷-1,4-二醇 (Gais, Hans-Joachim; Griebel, Carsten; Buschmann, Helmut; Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 917-928)。

实施例 351:

5-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)-环己-3-烯醇 盐酸盐:

将 20.0 克 2-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,4-二醇 (平伏醇) 溶解在 300 毫升浓甲酸中，加入 6.75 毫升乙酰氯，将该混合物加热至回流 2 小时。冷却后，将该混合物浓缩，将残余物溶解在 2M 氢氧化钠溶液中，并用乙酸乙酯萃取。合并的提取液用硫酸钠干燥，过滤，浓缩，将所得粗产物 (16.7 克) 溶解在 170ml 2-丁酮中，并加入 1.15 毫升水和 8.1 毫升氯三甲基硅烷，沉淀得到 5-二甲基氨基甲基-4-(3-甲氧基苯基)-环己-3-烯醇盐酸盐 (17.7 克)。

实施例 328 和 329:

2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,4-二醇 盐酸盐 (顺-和反-二醇):

在 60 毫升 THF p. a. 中，由 7.47 克镁和 38.9 毫升 3-溴苯甲醚制

备相应的格氏试剂,在约 10℃滴加在 75 毫升 THF p. a. 中的 40 克 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮溶液,然后搅拌该混合物 1 小时。对于后处理,在冰浴中加入 20 质量%的氯化铵溶液,用乙酸乙酯萃取,合并的提取液用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在冰浴中,向所得粗产物(61.6 克)中加入 128 毫升水、62 克冰和 31.5 毫升浓盐酸在 385 毫升水中的溶液,在 5℃至 10℃搅拌该混合物 5 小时,用乙酸乙酯萃取,合并的提取液用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗产物与异丙醚混合,滤出剩余的固体。得到 14.0 克 4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮。

向 10.0 克 4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮中加入在 100 毫升乙腈中的 4.23 克氯化二甲基亚甲基铵和一滴乙酰氯,并搅拌该混合物 16 小时。滤出沉淀的固体,用少量乙腈洗涤,并真空干燥。得到 12.2 克 2-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮。

在 20 毫升 THF p. a. 中,由 0.75 克镁和 3.9 毫升 3-溴苯甲醚制备相应的格氏试剂,在约 10℃滴加在 25 毫升 THF p. a. 中的 3.87 克 2-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)环己酮溶液,然后搅拌该混合物 1 小时。对于后处理,在冰浴中加入 20 质量%的氯化铵溶液,用乙酸乙酯萃取,合并的提取液用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得粗产物(5.44 克)用乙酸乙酯/甲醇(V/V = 1:1)经硅胶色谱纯化。按照与 AAV 1 相同的方法,在 2-丁酮水溶液中,用氯三甲基硅烷将所得非对映体 2-二甲基氨基甲基-1,4-二-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,4-二醇(顺-和反-二醇)转化为相应的盐酸盐(240 和 777 毫克)。

实施例 337 和 338:

(E)-和(Z)-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)亚环己基]乙酸乙基酯盐酸盐

将 100 克 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮溶解在 800 毫升甲苯中,加入 534 毫升 32 质量%氢氧化钠溶液,在冰冷却和剧烈搅拌下,滴加在 250 毫升甲苯中的 127 毫升磷酸乙酸三乙酯溶液,然后搅拌该混合物 1 小时。分离有机相,水相用甲苯萃取,合并的有机相用水洗涤 3 次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得粗产物用异丙醚/己烷(V/V = 1:1)经硅胶色谱纯化。得到 92.9 克(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-亚基)乙酸乙酯。

将 92.8 克(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-亚基)乙酸乙酯溶解在 465 毫升异丙醚中,加入 186 毫升水和 137 毫升浓盐酸,搅拌 1 小时,分离各相,水相用异丙醚萃取两次,合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得粗产物(95.9g)用异丙醚/己烷(V/V = 2:1)经硅胶色谱纯化。除了 17.2 克未反应的(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-亚基)乙酸乙酯之外,得到 76.3 克(4-氧代亚环己基)乙酸乙酯。

向在 260 毫升乙腈中的 87.6 克(4-氧代亚环己基)乙酸乙酯中加入 7.5 克氯化二甲基亚甲基铵,加热至 60°C 1 小时,加入 250 毫升异丙醚,并在室温将该混合物搅拌过夜。滤出沉淀的固体,用少量乙腈洗涤并真空干燥。得到 30.4 克(E)-(3-二甲基氨基甲基-4-氧代亚环己基)乙酸乙基酯。浓缩母液至干,残余物(95 克)从 475 毫升 2-丁酮中重结晶。得到 62.3 克(Z)-(3-二甲基氨基甲基-4-氧代亚环己基)乙酸乙基酯。

在 10 毫升 THF p. a. 中,由 0.37 克镁和 1.9 毫升 3-溴苯甲醚制备相应的格氏试剂,在冰冷却下,滴加在 24 毫升 THF p. a. 中的 2.40 克(Z)-(3-二甲基氨基甲基-4-氧代亚环己基)乙酸乙基酯,然后搅拌 1 小时。对于后处理,在冰浴中加入 5 毫升 4M 氯化铵溶液,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得粗产物(3.20 克)用异丙醚/甲醇(V/V = 1:1)经硅胶色谱纯化。按照与 AAV 1 相同的方法,得到 1.61 克(Z)-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)亚环己基]乙酸乙基酯,并将其转化为相应的盐酸盐。以同样的方式,由 2.40 克(E)-(3-二甲基氨基甲基-4-氧代亚环己基)乙酸乙基酯,制备 1.48 克(E)-[3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(3-甲氧基苯基)亚环己基]乙酸乙基酯盐酸盐。

25

实施例 352

2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己烷-1,4-二醇 盐酸盐

在 720 毫升 THF p. a. 中,由 18.2 克镁和 177 克 2-溴-6-甲氧基萘制备相应的格氏试剂,在冰冷却下,滴加在 315 毫升 THF p. a. 中的 105 克 7-二甲基氨基甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮,然后搅拌该混合物 1 小时。对于后处理,在冰浴中加入 375 毫升 4M 氯化铵溶液,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机相用硫酸钠干燥,过

30

滤并浓缩。得到 229 克 7-二甲基氨基甲基-8-(6-甲氧基萘-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇。

将 229 克 7-二甲基氨基甲基-8-(6-甲氧基萘-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇溶解在 1150 毫升 THF 中，加入 164 毫升水和 41 毫升浓盐酸，搅拌该混合物 5 小时，用 32 质量%氢氧化钠溶液中和，用乙酸乙酯/THF (V/V = 1:1) 萃取两次，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤两次，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。向所得粗产物(196 克)中加入 400 毫升甲醇和 600 毫升异丙醚，将该混合物过滤，浓缩滤液，溶解在 1600 毫升 2-丁酮中，并按照与 AAV 1 相同的方法，通过加入水和氯三甲基硅烷使盐酸盐沉淀。得到 106 克 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己酮盐酸盐。

向 82 毫升乙醇 p. a. 中加入 4.3 克硼氢化钠，在冰冷却下，滴加溶解在 330 毫升乙醇 p. a. 中的 82.2 克 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己酮，并搅拌 1 小时。对于后处理，在冰冷却下，首先加入 44 毫升浓盐酸，然后加入 40 毫升 32 质量%氢氧化钠溶液，该混合物用二氯甲烷萃取两次，合并的有机相用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。按照与 AAV 1 相同的方法，由所得粗产物(88.2 克)得到 77.4 克 2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己烷-1,4-二醇盐酸盐。

20

实施例 353:

丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己基酯盐酸盐:

将 70.0 克 2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己烷-1,4-二醇悬浮在 560 毫升 THF p. a.，分批加入 44.0 克叔丁醇钾，搅拌该混合物 20 分钟，滴加 21.0 毫升丁酰氯，再搅拌该混合物 20 分钟，再按照上述方式，两次分别加入 21.0 克叔丁醇钾和 20.0 毫升丁酰氯。对于后处理，在冰浴冷却下加入 290 毫升水，分离各相，该混合物用乙酸乙酯萃取一次，合并的有机相用 1M 碳酸氢钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。按照与 AAV 1 相同的方法，由所得粗产物(90 克)得到 47.1 克丁酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基萘-2-基)-环己基酯盐酸盐。

30

实施例 331:

4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己醇 盐酸盐:

- 5 在 11 毫升 THF p. a. 中, 由 0.28 克镁和 2.72 克 2-溴-6-甲氧基萘制备相应的格氏试剂, 在冰冷却下滴加在 8 毫升 THF p. a. 中的 2.00 克 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基环己酮溶液, 并搅拌该混合物 1 小时。对于后处理, 在冰浴中加入 4 毫升 4M 氯化铵溶液, 分离有机相, 水相用乙醚萃取两次, 合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得粗
- 10 产物 (3.20 克) 用乙酸乙酯/甲醇/己烷 (V/V/V = 1:1:1) 进行硅胶色谱纯化。按照与 AAV 1 相同的方法, 得到 1.52 克 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-(6-甲氧基萘-2-基)-环己醇, 并将其转化为相应的盐酸盐 (1.32 克)。

15 实施例 330:

6-(4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-萘-2-醇 盐酸盐:

- 将 200 克 6-溴萘-2-醇、143 克咪唑和 151 克叔丁基氯二甲基硅烷溶解在 1000 毫升二甲基甲酰胺中, 在室温搅拌 2 小时, 将溶液大量浓
- 20 缩 (506 克), 将残余物溶解在乙酸乙酯和水中, 加入 1500 毫升饱和氯化钠溶液, 分离各相, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相并浓缩。将所得粗产物溶解在煮沸的己烷中, 然后在 4℃ 保持过夜。过滤后, 分离 158 克 (6-溴萘-2-基氧基)-叔丁基二甲基硅烷。反复浓缩母液, 并从甲醇中重结晶, 又得到 54 克 (6-溴萘-2-基氧基)-叔丁基二甲基硅
- 25 烷。

- 将 3.87 克 (6-溴萘-2-基氧基)-叔丁基二甲基硅烷溶解在 19 毫升 THF p. a. 中, 在干冰冷却下, 滴加在己烷中的 6.0 毫升 1.6M 丁基锂溶液, 简单搅拌, 然后滴加 2.00 克 4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基环己酮在 20 毫升 THF 中的溶液, 并在缓缓加热下搅拌 1 小时。对于后处理,
- 30 在冰浴中加入 4 毫升水, 分离有机相, 水相用乙醚萃取两次, 合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得粗产物 (5.00 克) 用乙酸乙酯/甲醇 (V/V = 1:1) 经硅胶色谱纯化。按照与 AAV 1 相同的方法, 得到

2. 20 克 6-(4-苄氧基-2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-萘-2-醇，并将其转化为相应的盐酸盐(1.33 克)。

对实施例的一般补充:

- 5 通过至少上述(基本)方法或各 AAV 方法之一, 制备下列其它实施例作为补充。

实施例 化合物名称:

序号:

- 354 - 苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 355 - 2-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 356 - 3-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 357 - 4-氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 358 - 2-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 359 - 3-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 360 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 361 - 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 362 - 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 363 - 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 364 - 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐

- 365 - 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 366 - 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 367 - 2,6-二氯-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 368 - 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 369 - 2-氯-5-氟-苯甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 370 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-萘-2-基-环己基酯; 二盐酸盐
- 371 - 2-氯-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 372 - 3-氯-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 373 - 4-氯-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 374 - 2-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 375 - 3-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 376 - 4-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 377 - 2-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 378 - 3-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 379 - 4-甲基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 380 - 2-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐

- 381 - 3-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 382 - 4-甲氧基-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 383 - 2,6-二氯-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 384 - 2,6-二氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 385 - 2-氯-6-氟-苯甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 386 - 联苯-4-甲酸 4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己基酯; 二盐酸盐
- 387 - 4-(2-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 388 - 4-(3-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 389 - 4-(4-氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 390 - 4-(2-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 391 - 4-(3-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 392 - 4-(4-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 393 - 4-(2-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 394 - 4-(3-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 395 - 4-(4-甲基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 396 - 4-(2-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐

- 397 - 4-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 398 - 4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 399 - 4-(2,6-二氯苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 400 - 4-(2,6-二氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 401 - 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1-萘-2-基-环己醇; 二盐酸盐
- 402 - 4-(2-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 403 - 4-(3-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 404 - 4-(4-氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 405 - 4-(2-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 406 - 4-(3-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 407 - 4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 408 - 4-(2-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 409 - 4-(3-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 410 - 4-(4-甲基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 411 - 4-(2-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 412 - 4-(3-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐

- 413 - 4-(4-甲氧基-苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 414 - 4-(2,6-二氯苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 415 - 4-(2,6-二氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 416 - 4-(2-氯-6-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环己醇; 二盐酸盐
- 417 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-萘-2-基-环己醇;
- 418 - 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己基酯;
- 419 - 4-氟苯甲酸 3-二甲基氨基甲基-4-羟基-4-萘-2-基环己基酯;
- 420 - 2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-环己醇;
- 421 - 6-[2-二甲基氨基甲基-4-(4-氟苄氧基)-1-羟基-环己基]萘-2-醇。