191

185

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S

Re: P1.-**GRUNENTHAL GmbH**.-Solicitud de Patente de Invención para **"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPAN-1-OL, SU PREPARACION Y USO".**-Clase A61.-Expediente número **00-024.762** .-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de fecha 5 de Abril de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(2) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud alemana número 199 15 601.8 de 7 de Abril de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y

(3) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana número 199 15 601.8 de 7 de Abril de 1999.

(4) Documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizados hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 161646 y 161647 de 16 de Mayo de 2000.

(5) Traducción Oficial No. 7581, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 163868 de 18 de Mayo de 2000, correspondiente a dicho documento de traspaso.

192
189

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

193

190

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPAÑOL, ESPAÑOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete (27) días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 23 SET 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTIRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

El Notario 34 del Circulo de Bogotá
TESTIFICA: Que la presente copia
Coincide exactamente con el original
que tuve a la vista.
25 JUL 1997
BOGOTA D.C.
NOTARIA 34

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 15 MAY 1998
PABLO GRANADOS BARAJAS

Grenthal GmbH
OR 158
194
191

TRADUCCION OFICIAL NO. 7527
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
Certificación

La Grünenthal GmbH domiciliada en Aachen/Alemania presentó, el 7 de abril de 1999 ante la Oficina Alemana de Marcas y Patentes una solicitud de patente bajo el título

"Derivados de 3-amino-arilpropan-1-ol, se preparación y empleo"

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo C 07 C 217/48 de la Clasificación Internacional de Patentes.

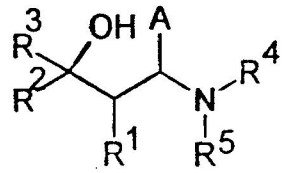
Munich, 3 de enero 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
p.e. Fdo.: firma ilegible
Joost

(Cinta y sello de oblea)
Expediente: 199 15 601.8

LUZ AR... ...DEH
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Reivindicaciones

1. 3-amino-arilpropan-1-oles sustituidos de la Fórmula general I,

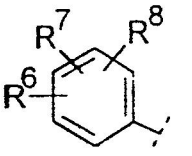


I

donde

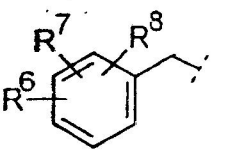
R^1, R^2 independientes entre si representan C_{1-6}-alquilo o R^1 y R^2 juntos forman un anillo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido,

R^3 representan C_{2-6}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, arilo con eventualmente heteroátomos en el sistema anular, C_{1-3}-alquilfenilo represeta un fenilo sustituido de la Fórmula XI



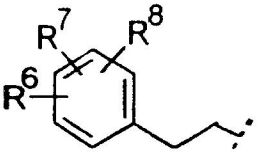
XI,

un bencilo sustituido de la Fórmula XII



XII

LUZ AP... DE MESA
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución ...



XIII

o

un fenetilo sustituido de la fórmula XIII

R^4, R^5 independientes entre si, representan C_{1-6}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, fenilo, bencilo, fenetilo o R^4 y R^5 juntos forman un anillo $CH_2)_{3-6}$ o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$

R^6 a R^8 independientes entre si, H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OH, OCF_3, OR^{14}, $NR^{15}R^{16}$, SR^{14}, fenilo, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, CN, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$ o R^6 y R^7 juntos forman un OCH_2O, OCH_2CH_2O, CH=CHO, $CH=C(CH_3)O$ o un anillo $(CH_2)_4$, donde

R^{14} C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo y

LUZ ARRIAGA C. HARBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución

R^{15}, R^{16} independientes entre si, H, C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo, y

A un radical arilo que eventualmente presenta heteroátomos en el sistema anular,

y sus diastereómeros o enantiómeros en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo $(CH_2)_{2-6}$, el cual puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 a R^5 y A tienen el significado según la Reivindicación 1.

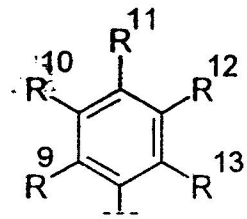
3. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, el cual puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 a R^5 y A tienen el significado según la Reivindicación 1.

4. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI, bencilo sustituido de la Fórmula XII o fenetilo sustituido de la

LUZ ARRIAG... OBER
TRADUCTORA ... GAL
Resolución N...

Fórmula XIII, R^1, R^2, R^4 a R^5 y A tienen el significado según la Reivindicación 1.

5. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque A representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la fórmula XIV



XIV,

donde

R^9 a R^{13} independientes entre si, representan H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{14}$, NO_2 o R^9 y R^{10} o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo OCH_2O o OCH_2CH_2O,

R^{14} significa C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo

o tiofeno y R^1 a R^5 tienen el significado según la Reivindicación 1.

LUZ ARRIAGA DE HABER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No ... Min. ...

199
190

6. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo $(CH_2)_{2-6}$, el cual puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI, bencilo sustituido de la Fórmula XII o fenetilo sustituido de la Fórmula XIII, R^4 a R^5 y A tienen el significado según la Reivindicación 1.

7. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, el cual puede estar benzocondensado o fenilsustituido, A representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XIV o tiofeno, R^3 representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI, bencilo sustituido de la Fórmula XII o fenetilo sustituido de la Fórmula XIII, R^4 a R^5 tienen el significado según la Reivindicación 1.

8. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, A representa un radical elegido del grupo formado por

LUZ ARANCA DE HARCER
TRADUCTORA

200
197

fenilo sustituido de la Fórmula XIV o tiofeno, R^3 representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI, bencilo sustituido de la Fórmula XII o fenetilo sustituido de la Fórmula XIII, R^4 a R^5 y tienen el significado según la definición de la Reivindicación 1.

9. Compuestos según la Reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, A representa tiofeno, R^3 representa un radical elegido del grupo formado por fenilo sustituido de la Fórmula XI, bencilo sustituido de la Fórmula XII o fenetilo sustituido de la Fórmula XIII, R^4 a R^5 tienen el significado según la Reivindicación 1.

10. Compuestos según la Reivindicación 1:

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(3-fluoro-fenil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ ARRI... DE VERDER
TRADUCTORA DEL IDIOMA OFICIAL

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-fenilciclohexanol y su clorhidrato

3-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-hidroxiciclohexil]fenol

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(4-clorofenil)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-p-tolilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(3-clorofenil)-2-[(RS)-dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(4-dimetilaminofenil)-2-[(RS)-dimetilaminofenilmetil]ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ ARRIAGA DE FABER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución

(1RS,2RS)-1-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1SR,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil]-1-(3-metoxi-bencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1SR,2RS)-1-bencil-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(4-fluor-3-trifluorometilfenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(4-tri-fluorometoxibencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-furan-3-ilciclohexanol y su clorhidrato

LUZ AR... TRADUCTORA ... OFICIAL
Resolución ...

203
200
10

(1RS,2RS)-1-butil-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-ciclohexanol y su clorhidrato

(+)-*cis,anti*-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenil-metil)ciclohexano y su clorhidrato

(-)-*cis,anti*-1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilaminofenil-metil)ciclohexano y su clorhidrato

4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-hidroxi-ciclohexil]fenol y su clorhidrato

(1RS,2RS)- 2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-naftalin-2-ilciclohexanol y su clorhidrato

(1SR,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-(4-trifluorometilfenil)-metil]-1-(3-metoxibencil)-ciclohexanol y su clorhidrato

(1SR,2RS)-1-(4-clorobencil)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-ciclohexanol y su clorhidrato

(1SR,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(2-fluoro-bencil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ AR... TRADUCTORA INT... Recibido ...

(1SR,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2-cloro-4-fluorobenzcil)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(4-tert.-butilbencil)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2-clorobebcil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ [illegible]
TRADUC[illegible]
[illegible]

(1RS,2RS)-1-benxo[1,3]dioxol-5-il-2-[(RS)-dimetilamino-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(3-clorobencil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2,4-diclorobencil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-dimetilaminofenil-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-dimetilaminofenil-(3-metoxifenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-(3-metoxifenil)-metil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-nafatlin-2- ilciclohexanol y su clorhidrato

LUZ A... C...
TRADUCTORA INTERPRETE
Recibido ...

206
203
18

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-(3,4-diclorofenil)dimetil-aminometil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3,4-diclorofenil)dimetilaminometil]-1-fenetilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-dimetilamino-(4-fluoro-fenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-clorofenil)dimetilaminometil]-1-fenilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2,4diclorofenil)-2-[(RS)-3-dimetilamino-fenilmetil)-1-ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-dimetilamino-(4-fluoro-fenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-(2-clorofenil)dimetil]-aminometil]ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ ADRIANA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No

199 15 601.8

(1RS,2RS)-1-(4.tert.-butilbencil)-2-[(RS)-(3,4-dicloro-fenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)biciclohexil-1-ol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-(4-metoxibencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2,4-difluorobencil)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(4.tert.-butilbencil)-2-[(RS)-(3-cloro-fenil)dimetilaminometil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-(3-fenoxifenil)-metil]-1-fenetilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-(3-fenoxifenil)-metil]-1-(3-trifluorometlbencil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ ABRIL GARCIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución N° 599

208
205
15

(1RS,2RS)-1-(2,5-difluorobenzil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(3,4-difluorobencil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2-clor-6-fluorobencil)-2-((RS)-dimetil-aminofenilmetil) ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2,3-difluorobencil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS,3SR)-1-dimetilamino-3-etil-2-metil-1,5-difenil-pentan-3-ol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(2-clorobencil)-2-[(RS)-(2-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ ARRIAGA DE GERBER
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución Nro. [illegible]

199 15 601.8

(1RS,2RS)-1-bencil-2-[(RS)-(4-bromofenil)dimetilamino-metil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-clorofenil)dimetilaminometil]-1-(3-trifluorometilbencil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-(4-tert.-butilbencil)-2-[(RS)-dimetilamino-(3-fenoxifenil)metil]ciclohexanol y su clorhidrato

4{(RS)-dimetilamino-[(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-(4-trifluoro-metilfenil)ciclohexil]metil}benzonitril y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilamino-o-tolilmetil]-1-fenilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-((RS)-dimetilamino-o-tolil-metil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ
TRADUCTO
OFICIAL

2410
C07
17

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-clorofenil)dimetilaminometil]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-[(RS)-dimetilaminotiofen-2-ilmetil]-1-(3-trifluormetilbencil)ciclohexanol y su clorhidrato

metil-4-[1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-hidroxiciclohexil]benzoato y su clorhidrato

(1RS,2RS,4RS)-1-(4-bromofenil)-2-((RS)-dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-naftalin-1-ilciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-(2-metilsulfanilfenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-((RS)-dimetilaminonaftalin)-2-ilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

LUZ
TRADUCTORA INTER

199 15 601.8

(1RS,2RS)-1-bencil-2-((RS)-dimetilaminopentafluoro-fenilmetil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-1-bencil-2-((RS)-fenilpiperidin-1-ilmetil)-ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenilmetil)-1-(4-trifluorometilfenil)ciclohexanol y su clorhidrato

(1RS,2RS,3RS)-3-(4-tert.-butilbencil)-1-dimetilamino-2-metil-1-fenilpentan-3-ol y su clorhidrato

(1RS,2RS)-2-((RS)-dimetilamino-o-tolilmetil)-1-fenetilciclohexanol y su clorhidrato

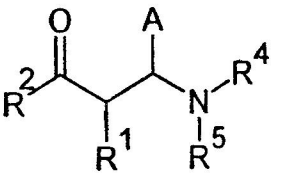
(1RS,2RS)-1-(4-tert.-butilbencil)-2-[(RS)-dimetilamino-tiofen-2-ilmetil]ciclohexanol y su clorhidrato

11. Medicamento que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 10 y, eventualmente, otros ingredientes activos.

LUZ ANGELICA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
REGISTRO Nº

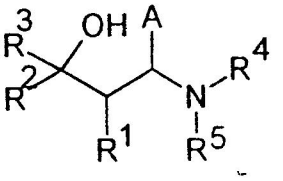
12. Medicamento según la reivindicación 11, de efecto analgésico.

13. Proceso para la preparación de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque una base Mannich de la fórmula II



II

en donde R^1 hasta R^5 y A tienen el significado según la fórmula general I, se hace reaccionar con un compuesto organometálico R^3Y, donde Y representa MgCl, MgBr, MgI o LI y R^3 tiene el significado según la fórmula I, para obtener un alcohol de la fórmula general I



I

donde R^1 a R^5 y A tienen el significado según la fórmula I

LUZ ARRIAGA DE ...BER
TRADUCTORA DE INTERPRETE OFICIAL
Resolución ...

2/3
C.D
20

14. Empleo de un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 10 como ingrediente activo de un medicamento.

15. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para combatir el dolor

16. Empleo según la reivindicación 16 para combatir dolores neuropáticos.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 5 de abril 2000

LUZ ARRIAGA DE HERDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No 549

199 15 601.8

Grünenthal GmbH

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C-OR 158

214
211

Bescheinigung

Die Grünenthal GmbH in Aachen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung"

am 7. April 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 C 215/42 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 24. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Weihmayr

Aktenzeichen: 199 15 601.8

A 9161
06.90
11/98

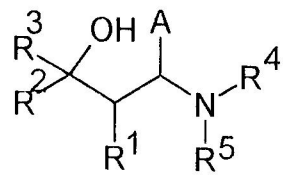
215

212

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2816)

3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole, der allgemeinen Formel I,



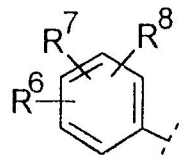
I

worin

R^1, R^2 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl oder R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,

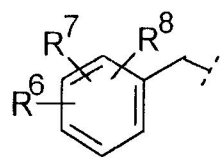
216
213

R^3 C_{2-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem, C_{1-3}-Alkylphenyl, ein substituiertes Phenyl der Formel XI



XI,

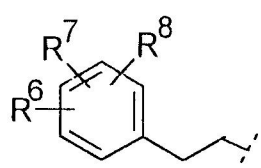
ein substituiertes Benzyl der Formel XII



XII,

oder

ein substituiertes Phenethyl der Formel XIII



XIII,

R^4, R^5 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$- oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-Ring bilden,

R^6 bis R^8 ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OH, OCF_3, OR^{14}, $NR^{15}R^{16}$, SR^{14}, Phenyl, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, CN, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$ oder R^6 und R^7 zusammen

einen OCH_2O, OCH_2CH_2O, CH=CHO, $CH=C(CH_3)O$ oder $(CH_2)_4$-Ring bilden, worin

R^{14} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und

R^{15}, R^{16} ,jeweils unabhängig voneinander, H, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und

A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,

bedeuten,

und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung, denn Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B.

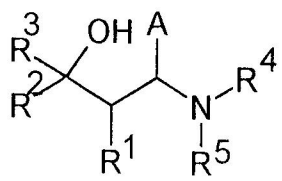
218
215

speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem sind sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, weniger wirksam.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine neue Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen zu finden, die sich zur Schmerztherapie eignen.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I diese Forderung erfüllt und sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung auszeichnet.

Die Erfindung betrifft daher substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,



I

worin die Reste R^1 bis R^5 und A die oben angegebene Bedeutung haben

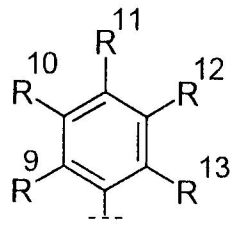
und die entsprechenden Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^1, R^2, R^4 und R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV



XIV,

worin

R^9 bis R^{13} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{14}$, NO_2 oder R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- oder OCH_2CH_2O-Ring bilden,

R^{14} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen bedeutet und die Reste R^1 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

220
217

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl, substituiertem Benzyl oder substituiertem Phenethyl darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen bedeutet, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten.

Zu weiteren bevorzugten Verbindungen zählen:

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

222
219

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

(+)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(-)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylamino-methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethyl-aminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethyl-aminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethyl-amino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

4-{(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-tri-fluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolyl-methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Methyl-4-[(1RS,RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

228
225

(1SR,2RS)-1-(4-*tert.*-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

Der Ausdruck „C_{1-6}-Alkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

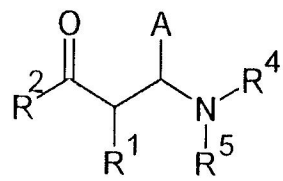
Der Ausdruck „C_{3-7}-Cycloalkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl erwähnt.

Der Ausdruck „Aryl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte vorzugsweise aromatische Ringsysteme, die gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweisen können. Vorzugsweise sind die Arylreste ein- oder mehrfach mit den Resten R^9 bis R^{13} substituiert. Die vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen ungesättigten, gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensierten heterocyclischen Verbindungen weisen ein oder zwei Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel im Ringsystem auf.

Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin aufgeführt.

Des weiteren sind Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Erfindungsgegenstand.

Diese Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind dadurch gekennzeichnet, daß man Mannich-Basen der Formel II mit geeigneten Nukleophilen, vorzugsweise metallorganischen Verbindungen R^3Y, in denen Y MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C umsetzt

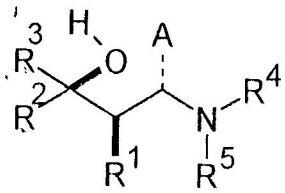


II.

Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer Grignardverbindung R^3Y, in der Y MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung R^3Li kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C durchgeführt werden. Die Darstellung einer Grignard-Verbindung R^3Y kann mit oder ohne Zusatz eines Mitführreagenzes, vorzugsweise 1,2-Dibromethan, erfolgen. Alternativ können aromatische Grignard-Verbindungen R^3Y durch Umsetzung eines aromatischen Iodids R^3I mit einer Organomagnesiumverbindung, beispielsweise Isopropylmagnesiumchlorid oder Diisopropylmagnesium, durch Iod-Magnesiumaustausch erhalten werden. Lithiumorganische Verbindungen R^3Li lassen sich aus Organohalogenverbindungen R^3Z, in denen Z Cl, Br oder I bedeutet, durch Umsetzung mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.

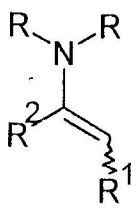
Bei der Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung R^3Y werden in Abhängig-

keit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohol mit der relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten, in denen die Dimethylaminoarylmethylgruppe *cis* bzw. *syn* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

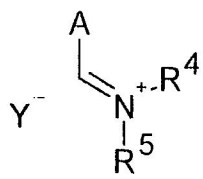


Ia

Die Mannichbasen der Formel II lassen sich durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem Imminiumsalz der Formel IV, in dem Y beispielsweise Cl^-, $AlCl_4^-$, Br^- oder I^- bedeutet, erhalten.

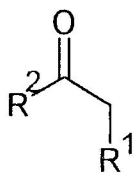


III

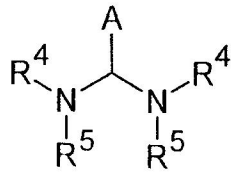


IV

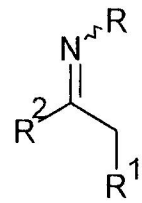
Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der Formel V und sekundären Aminen, beispielsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Imminiumsalze werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminalen der Formel VI mit Säurenchloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).



V



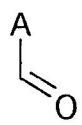
VI



VII

Die Imminiumsalze der Formel IV müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der Formel III zu Mannichbasen der Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der Formel III auch Imine der Formel VII einsetzbar. Alternativ können Ketone der Formel V auch direkt mit Imminiumsalzen der Formel IV umgesetzt werden.

Mannichbasen der Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem aromatischen Aldehyd der Formel VIII und einem sekundären Amin HNR^4R^5, auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids HNR^4R^5, HCl, in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett (1997) 974-976).



VIII

Die Mannichbasen der Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der Formel IIa erhalten, in denen die Arylgruppe *anti* zu R^1 angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung.

Die der Formel I entsprechenden Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Analgetika.

Die erfindungsgemäßen Analgetika enthalten neben mindestens einem 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivat der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applika-

tionszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivats der Formel I appliziert.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED_{50}-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

236
233

Tabelle: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös	Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
1	85	30	85
2	88	31	85
3	83	32	76
4	75	33	100
5	100	34	84
6	83	35	99
7	85	36	81
8	81	37	100
9	73	38	93
10	97	39	85
11	99	40	94
12	95	41	72
13	100	42	88
14	70	43	76
15	73	44	80
16	75	45	100
17	100	46	82
18	100	47	68
+19	74	48	89
-19	88	49	94
20	96	50	100
21	97	51	85
22	68	52	99
23	100	53	70
24	97	54	90
25	100	55	98
26	94	56	92
27	82	57	94
28	100	58	84
29	96	59	98

Tabelle: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
60	59
61	63
62	90
63	94
64	86
65	88
66	76
67	91
68	84
69	55
70	45
71	98
72	55
73	89
74	75
75	37
76	57
77	60
78	84
79	54
80	71
81	75
82	100
83	85

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mmm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule 250 x 4,6 mm mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

RT bedeutet Raumtemperatur, Vol.% Volumenprozent, m% Massenprozent und %ee Enantiomerenüberschuß in Prozent.

Beispiel 1

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

239-
236

1. Stufe
Benzylidendimethylammoniumchlorid

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) wurden in 100 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (80,9% der Theorie) erhalten.

2. Stufe
(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (99,5% der Theorie) erhalten. 9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Fest-

240
237

stoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (78,6% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1,08 g (44,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 5,57 ml (44,5 mmol) 3-Bromanisol, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 11 g (41,1 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon wurde mit 100 ml Wasser und 10 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 8,57 g (37 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugetropft und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 12,4 g Rohbase (99,0% der Theorie) erhalten. Die Rohbase wurde in 125 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,33 ml (18,3 mmol) Wasser und 4,63 ml (36,5 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,27 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-

24
238

phenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (59,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227 - 229°C erhalten.

Beispiel 2

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,02 ml (36,0 mmol) 3-Bromfluorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 9,27 g Rohbase (93,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,04 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (54,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 3

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

247
239

0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,8 ml (36,0 mmol) Brombenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 8,99 g Rohbase (96,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,85 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (65,4% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 4

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

1. Stufe

(3-Bromphenoxy)trimethylsilan

Zu 49,3 g (0,285 mol) 3-Bromphenol wurden unter Stickstoff 23,4 g (0,145 mol) Hexamethylsilazan getropft, die Lösung langsam auf 150°C erhitzt und 1 Stunde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Zur Reinigung wurde bei 6 mbar destilliert, die Hauptfraktion siedete bei 79 °C. Auf diese

243
240

Weise wurden 66,7 g (3-Bromphenoxy)trimethylsilan (95,5% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

1,25 g (51,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 12,7 g (51,6 mmol) (3-Bromphenoxy)trimethylsilan aus Stufe 1, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 10,0 g (43,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethylcyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml Salzsäure (1 M) zugegeben, es entstanden zwei Phasen und ein in Aceton lösliches Öl. Die wässrige Phase und das in Aceton gelöste Öl wurden mit Natriumhydrogencarbonat leicht alkalisch gestellt (pH ca. 8) und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,51 g Rohbase erhalten, die auf eine 5,5 x 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol 24:1 ergab 0,85 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 10 ml Wasser und Natriumhydrogencarbonat die Base freigesetzt (pH ca. 8), dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Die erhaltenen 670 mg Base wurden auf eine 3 x 17 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:3 ergab 580 mg Base, aus der mit 0,16 ml

Salzsäure (32 m%) und 5 ml Aceton 0,53 g des 3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorids erhalten wurden (3,4 % der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 5

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,88 g (36,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,55 ml (36,3 mmol) 4-Bromanisol, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 10,5 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,24 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (37,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

Beispiel 6

(1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

245
242

0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,97 g (25,9 mmol) 4-Bromchlorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,24 g Rohbase (97,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,43 g (1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenyl)methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (66,0% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

Beispiel 7

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,28 ml (20,7 mmol) 4-Bromfluorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml

246
243

gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,50 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,61 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (57,4% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

Beispiel 8

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,55 ml (20,7 mmol) 4-Bromtoluol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,35 g Rohbase (95,7% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,73 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolyl-cyclohexanol, Hydro-

chlorid (27,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 168 - 169°C erhalten.

Beispiel 9

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin

18,3 ml (0,15 mol) 3-Anisaldehyd wurden mit 38 ml (0,30 mol) Dimethylaminlösung (40 m% in Wasser) unter Rühren für fünf Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend für 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 27,0 g C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin (86,3% der Theorie) erhalten.

2. Stufe
(3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid

30 g (144 mmol) C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin aus Stufe 1 wurden in 200 ml Ether gelöst und im Eisbad (Methanol/Eis 1:1) auf -10°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 10,3 ml (144 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Es fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz ge-

trocknet. Auf diese Weise wurden 19,8 g (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid (68,8% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

15,3 ml (95 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 19 g (95 mmol) (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid aus Stufe 2 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether extrahiert, die wässrige Phase mit 100 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 19,1 g Rohbase (76,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 18,0 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 142°C erhalten.

4. Stufe

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,55 g (22,4 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,6 ml (22,4 mmol) 3-Bromchlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe

wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 6 g (20,1 mmol) des nach Stufe 3 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 60 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 4,9 g (18,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,51 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,0 g (1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (70,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 131 - 133°C erhalten.

Beispiel 10

(1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-phenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,14 g (20,7 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55 °C nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei

250
247

Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,24 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 4 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,90 g Rohbase (26,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,88 g (1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid (10,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 124 - 125°C erhalten.

Beispiel 11

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,61 g (13 mmol) 4-Brom-1,2-methylendioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und inner-

halb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,67 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,05 g (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (60,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 209°C erhalten.

Beispiel 12

(1RS,2RS)-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,82 g (13 mmol) 3-Bromveratol wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,09 g Rohbase (106 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,73 g (1RS,2RS)-(3,4-Dimethoxy-

phenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (70,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 205 - 207°C erhalten.

Beispiel 13

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 5,21 g (25,9 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,53 g Rohbase (98,6 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,45 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 160°C zersetzt.

Beispiel 14

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,43 g (25,9 mmol) Benzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,84 g Rohbase (97,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,61 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 223 - 225°C erhalten.

Beispiel 15

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,25 g (10,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,2 g (10,3 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,80 g (8,57 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zuge-

254
251

geben und bei RT dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,9 g Rohbase (126% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,14 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 234 - 237°C erhalten.

Beispiel 16

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,10 g (4,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,0 g (4,2 mmol) 4-(Trifluormethoxy)benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 0,8 g (3,5 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,65 g Rohbase (121% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,64 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (41,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 178°C zersetzt.

255
252

Beispiel 17

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

1,0 g (6,8 mmol) 3-Bromfuran wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 5,1 ml (8,1 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 1,57 g (6,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,15 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat gerocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,29 g Rohbase (63,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol 4,7:0,3 ergab 0,33 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,28 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (12,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

256
253

Beispiel 18

(1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

2,43 g (7,2 mmol) (1-Bromnaphthalin-2-yloxy)-tert.-butyl-dimethylsilan wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren und Stickstoff wurden 5,4 ml (8,6 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. 2,7 g (7,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, wurden zugetropft und der Ansatz innerhalb von zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,65 g Rohbase erhalten (223% der Theorie), die mit 10 ml n-Hexan, 9 ml Methanol und 4,7 ml Salzsäure (2 N) versetzt wurden. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, das Methanol am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, die Lösung mit Natriumcarbonatlösung (1 M) alkalisch gestellt (pH ca. 9) und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (53,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:3 ergab 0,23 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,13 g (1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (5,5% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 110°C zersetzt.

Beispiel 19

(-)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
und
(+)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,78 g (32,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 7,13 g (31,0 mmol) 1-Brom-3,4-dichlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 10,4 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten.

1,96 g (5,2 mmol) dieser Base wurden in 20 ml 2-Butanon gelöst, 0,78 g L(+)-Weinsäure (5,2 mmol) zugegeben, unter Erwärmen gelöst und eine Woche bei 4°C gelagert, wobei ein weißer Niederschlag entstand. Dieser wurde abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,69 g (1,8 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde per HPLC bestimmt. Die Rohbase wurde in Hexan - Isopropanol - Diethylamin (990 : 10 : 1) gelöst (0,1

Vol.%), hiervon 20 µl eingespritzt und mit dem Fließmittel Hexan - Isopropanol - Diethylamin (990 : 10 : 1) bei einem Fluß von 1 ml/min über eine Säule Chiracel OD 250 x 4,6 mm mit Vorsäule (Firma Daicel) eluiert. Detektiert wurde bei einer Wellenlänge von 254 nm. Der Reinheitsgrad lag bei 98,8 %ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,32 g (0,77 mmol) (-)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (29,7% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$ = -27,9° (Wasser) erhalten.

Die Mutterlauge des abfiltrierten Base/Weinsäure-Gemisches wurde eingeengt und wie bei dem zuvor erhaltenen Niederschlag die Base mit Natronlauge freigesetzt und anschließend ein Hydrochlorid mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon gefällt. Hieraus wurde wiederum mit Natronlauge die Base freigesetzt und 0,62 g (1,6 mmol) Rohbase erhalten. Diese Rohbase wurde in 6 ml 2-Butanon gelöst, 0,25 g (1,6 mmol) D(-)-Weinsäure zugegeben, die entstandene Fällung abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,33 g (0,87 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde wie oben per HPLC bestimmt. Der Reinheitsgrad lag bei 98,5 %ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g (0,29 mmol) (+)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (11,1% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$ = +27,3° (Wasser) erhalten.

259
256

Beispiel 20

4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxy-cyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

0,38 g (15,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,81 g (15,5 mmol) 1-(4-Bromphenoxy)-1-ethoxyethan, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,25 g Rohbase erhalten, die in 20 ml Ether gelöst und mit 10 ml Salzsäure (1 N) versetzt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und soviel Natriumhydrogencarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 8 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (46,3% der Theorie) erhalten, aus der mit 0,49 ml Salzsäure (32 m%) und 20 ml Aceton 1,8 g des 4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxy-cyclohexyl]-phenol, Hydrochlorid erhalten wurden (38,6% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

260
257

Beispiel 21

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

Zu 1,37 g (14,2 mmol) trockenem Magnesiumchlorid, gelöst in 35 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Stickstoff 1,01 g (25,9 mmol) Kalium gegeben und unter Rühren auf 65°C erwärmt. Die Suspension wurde drei Stunden zum Rückfluß erhitzt, 2,99 g (14,0 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft, 1,5 Stunden weitergerührt, auf RT abgekühlt, anschließend 2,65 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,2 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (9,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 240°C zersetzt.

Beispiel 22

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin

Zu 55 g (0,315 mol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd wurden unter Rühren und Eisbadkühlung 81 ml (0,632 mol) Dimethylaminlösung (40 m% in Wasser) gegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 68,3 g N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin (87,8% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]cyclohexanon

63 g (256 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin aus Stufe 1 wurden in 450 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 18,3 ml (256 mmol) Acetylchlorid zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt, 38,7 g (256 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen, gelöst in 300 ml Dichlormethan, zugetropft, die Mischung innerhalb von drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt.

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Lösung bei RT mit 150 ml Ether extrahiert, mit 400 ml Ammoniaklösung (5 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 63,1 g Rohbase (82,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 51,4 g des Hydrochlorid von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanon (59,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 139 - 140°C erhalten.

3. Stufe

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (12,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,42 g (12,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,60 g Rohbase (133 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,26 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(70,9% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 133°C zersetzt.

Beispiel 23

(1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,99 g (15,6 mmol) 4-Chlorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,48 g Rohbase (96,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g (1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (34,0% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 208°C zersetzt.

Beispiel 24

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,85 g (15,6 mmol) 2-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,50 g Rohbase (79,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

Beispiel 25

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,87 g (15,6 mmol) 4-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zuge-

geben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,51 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,59 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 203°C zersetzt.

Beispiel 26

(1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,39 g (15,6 mmol) 1-Brom-2,5-dimethoxybenzol, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,17 g Rohbase (108% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,43 g (1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (84,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten.

Beispiel 27

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-4-fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,52 g Rohbase (92,8% der Theorie) erhalten. Die Rohbase wurde in 45 ml 2-Butanon und etwas Essigsäureethylester gelöst, nacheinander 0,11 ml (6,0 mmol) Wasser und 1,52 ml (12,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben und der Ansatz 15 Stunden bei RT aufbewahrt. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen, der zurückbleibende Feststoff abfiltriert, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 4,45 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (83,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 100°C zersetzt.

Beispiel 28

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (13,5 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organi-schen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,18 g Rohbase (98,1% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,16 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (46,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227 - 229°C erhalten.

Beispiel 29

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,89 g (15,6 mmol) 3-Fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol)

3. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid

0,31 g (12,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,90 g (12,9 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,5 g (11,1 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on wurde mit 30 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (10,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,39 g Rohbase (73,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,12 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid (22,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 200 - 202°C erhalten.

Beispiel 31

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenyl-methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (34,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 32

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

2,61 g (13,0 mmol) 4-Brom-1,2-methylendioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,9 ml (13,0 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetopft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,10 g Rohbase (98,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,96 g (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (43,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 109°C zersetzt.

Beispiel 33

(1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 3-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml

gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,55 g Rohbase (98,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 2,87 g Rohbase, die mit 5 ml Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 versetzt wurden. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 2,11 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,68 g (1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188°C gefällt wurde.

Beispiel 34

(1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,04 g (15,6 mmol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugege-

ben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,14 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,19 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,45 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 35

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

Zu 67 ml (66,6 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,47 g (30,3 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 8,4 ml (60,5 mmol) Triethylamin und 8,4 ml (66,6 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 ml (30,3 mmol) 3-Phenoxybenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 4,58 g (30,3 mmol) 1-(Pyrro-

lidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 45 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 45 ml Ether gewaschen und mit 115 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 7,41 g Rohbase (75,7% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,83 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon (44,4% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,90 g (11,1 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,7 g (11,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,51 g Rohbase (91,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (65,9% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 x 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 1,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid (12,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 189 - 190°C erhalten wurden.

Beispiel 36

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,22 g (13,0 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis

277
274

10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (93,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,2 g Rohbase (76,2% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 x 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 1,69 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,60 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) mit einem Schmelzbereich von 101 - 115°C erhalten wurden.

Beispiel 37

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,62 g (13,5 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,49 g

Rohbase (104% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,80 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylme-thyl)-1-(3-tri-fluormethylbenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlo-rid (37,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 184 -186°C erhielt.

Beispiel 38

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,61 g (13,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,87 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml

Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (61,2 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,04 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (48,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 75°C zersetzt.

Beispiel 39

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 471 ml (469 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 17,4 g (213 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 60 ml (427 mmol) Triethylamin und 60 ml (469 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 24 ml (213 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 34 ml (213 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 770 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na-

triumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 38,3 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 33,6 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanon (52,0% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,32 g (11,1 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,0 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,50 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,05 g Rohbase (110% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen

Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,2 g Rohbase (60,0% der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 26 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,95 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,47 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (11,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten wurden.

Beispiel 40

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon

Zu 214 ml (214 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 7,92 g (97,1 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 27 ml (194 mmol) Triethylamin und 27 ml (214 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 17,0 g (97,1 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt, 14,7 g (97,1 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 130 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 300 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen

Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 26,6 g Rohbase (91, % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (81,8% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,5 g (10,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (10,0 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,0 ml (12,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,05 g Rohbase (77,9% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,88 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (67,1% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 200°C zersetzt.

283
280

Beispiel 41

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

3,0 g (10,0 mmol) des nach Beispiel 40 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,0 ml (12,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 3,88 g Rohbase (95,5% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon nach Zugabe von 30 ml n-Hexan ein Öl erhalten wurde. Nach dekantieren der Lösemittel wurde das Öl in 5 ml Wasser und 20 ml Ether gerührt, die entstandene Fällung abfiltriert und getrocknet. Auf diese Weise wurden 3,04 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (68,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 42

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanon

284
281

Zu 532 ml (532 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 19,7 g (242 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 67 ml (483 mmol) Triethylamin und 67 ml (532 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 30,0 g (242 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 36,6 g (242 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 250 ml Ether gewaschen und mit 750 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 51,0 g Rohbase (84,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 41,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanon (60,3% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,2 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,69 g (10,8 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,5 ml

(12,9 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,42 g Rohbase (84,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,89 g Rohbase (78,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,58 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (63,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178°C erhalten wurden.

Beispiel 43

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 94 ml (94 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 3,48 g (42,7 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 12 ml (85,4 mmol) Triethylamin und 12 ml (94 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden

4,8 ml (42,7 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,9 ml (42,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 60 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 60 ml Ether gewaschen und mit 150 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,97 g Rohbase (79,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 90 ml Wasser und 15 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wäremezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,05 g Rohbase (62,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 7,38 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar)

eingeengt. 2,0 g (7,5 mmol) dieser Base wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,30 g Rohbase (88,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,18 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (76,2% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 139°C zersetzt.

Beispiel 44

(1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,76 g (31,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurde ein Gemisch aus 1,34 ml (15,6 mmol) Dibromethan und 3,52 g 1-Brom-2,4-dichlorbenzol, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (15,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,92 g Rohbase

(100 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,53 g Rohbase erhalten, die auf eine 3,5 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 2,74 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,46 g (1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (45,6% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 192 - 195°C erhalten wurden.

Beispiel 45

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 42 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,61 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,24 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol,

Hydrochlorid (41,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 161 - 163°C erhalten wurden.

Beispiel 46

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,27 g (11,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,93 g (11,3 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,5 g (9,4 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,18 g Rohbase (94,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,93 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,43 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol,

290
287

Hydrochlorid (11,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 170°C erhalten wurden.

Beispiel 47

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,24 g (9,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,81 g (9,9 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,48 g (8,3 mmol) des nach Beispiel 40 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (99,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,54 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,3% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

Beispiel 48

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (12,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,35 g (12,1 mmol) 3-Chlorbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,51 g (10,1 mmol) des nach Beispiel 42 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,15 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,10 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (69,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

Beispiel 49

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid

3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,8 ml (15,6 mmol) Cyclohexylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es

292
289

wurden 4,03 g Rohbase (98,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,22 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid (48,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 222 - 223°C erhalten wurden.

Beispiel 50

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 2,44 g (15,6 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,26 g Rohbase (93,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,87 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (56,8% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 51

(1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,78 g Rohbase (49,9 % der Theorie) erhalten. Die wässrige Lösung wurde noch dreimal mit je 15 ml Ether und je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,31 g Rohbase (36,7% der Theorie) erhalten. Aus beiden Basen wurde nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon das Hydrochlorid gefällt. Man erhielt aus der ersten Base 0,95 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,2% der Theorie), aus der zweiten Base 1,27 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178°C.

294
291

Beispiel 52

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,65 g (9,0 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,50 g Rohbase (80,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,03 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (30,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 225°C erhalten wurden.

Beispiel 53

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 9 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,4 ml (9,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden

bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (96,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,51 g Rohbase (56,8% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,31 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxy-phenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (45,2% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 120°C zersetzt.

Beispiel 54

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,18 g (7,4 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,44 g (7,4 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether

extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (95,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,94 g Rohbase (31,4 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,35 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (10,8% der Theorie) erhalten wurden. Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid mit 120 ml Cyclohexan bei 50°C gerührt, im Eisbad abgekühlt, dekantiert und der Rückstand getrocknet. Auf diese Weise wurden 0,27 g Hydrochlorid (8,4% der Theorie) erhalten.

Beispiel 55

(1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,5-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugege-

ben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase (97,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,75 g Rohbase (77,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,21 g (1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (56,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 219 - 221°C erhalten wurden.

Beispiel 56

(1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (100% der

Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,31 g Rohbase (64,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,0 g (1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (51,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188°C erhalten wurden.

Beispiel 57

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,00 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,92 g Rohbase (101 % der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,28 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-

((RS)-dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,2% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 225°C zersetzt.

Beispiel 58

(1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,41 g (16,8 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,47 g (16,8 mmol) 2,3-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,23 g (14,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,13 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g (1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (30,0% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 59

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

300
297

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 407 ml (407 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 15,1 g (185 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 52 ml (370 mmol) Triethylamin und 52 ml (407 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 26,0 g (185 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 12,0 ml (185 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 280 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 280 ml Ether gewaschen und mit 700 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 280 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 16,2 g Rohbase (33,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,8 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Ex-

trakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,80 g (6,75 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,05 ml (8,13 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Es wurden 2,30 g Rohbase (94,9% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,24 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (46,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 60

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

1. Stufe
1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin

Zu 40 g (0,464 mol) 3-Pentanon, gelöst in 1600 ml n-Pentan, wurden 99 g (1,39 mol) Pyrrolidin, gelöst in 460 ml n-Pentan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 48,4 g (0,255 mol) Titantetrachlorid, gelöst in 480 ml n-Pentan, bei 0 - 10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und auf diese Weise 44,3 g 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin (68,6% der Theorie) erhalten.

2. Stufe
(1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on

302
299

Zu 700 ml (700 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 25,9 g (318 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 89 ml (636 mmol) Triethylamin und 89 ml (700 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 33,8 g (318 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 44,3 g (318 mmol) 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 480 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 480 ml Ether gewaschen und mit 1200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 480 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 51,3 g Rohbase (73,6 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,5 g des Hydrochlorids von (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on (32,6% der Theorie) erhalten wurden.

3. Stufe

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (9,77 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,90 g (8,7 mmol) dieser Base wurden in 13 ml Tetrahydro-

furan gelöst, bei Eisbadkühlung zu 10,4 ml (10,4 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (69,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,72 g Rohbase erhalten, die auf eine 3,5 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,41 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,19 g (1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 63 - 66°C erhalten wurden.

Beispiel 61

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,45 g (9,0 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether

gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,57 g Rohbase (87,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,74 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,60 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (12,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 146 - 147°C erhalten wurden.

Beispiel 62

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 71 ml (71 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,64 g (32,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-

305
302

Hydrochlorid gegeben, 9,0 ml (65 mmol) Triethylamin und 9,0 ml (71 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (32,4 mmol) 4-Brombenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 5,2 ml (2,45 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 50 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und mit 120 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 7,37 g Rohbase (73,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,48 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,6% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,0 g (5,77 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,70 g (5,5 mmol) dieser Base wurden in 8,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,3 ml (6,6 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei

306
303

Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,91 g Rohbase (86,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,86 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (35,9% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 151°C zersetzt.

Beispiel 63

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,03 g (9,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 59 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,65 g Rohbase (85,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat ge-

trocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,50 g Rohbase (16,2% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,20 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

Beispiel 64

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,76 g (9,0 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 59 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (45,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 15 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,33 g Rohbase (10,3% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe)

mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (3,6% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 115°C zersetzt.

Beispiel 65

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,15 g (6,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,15 g (6,3 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,70 g (5,3 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,01 g Rohbase (68,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,70 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit

Dimethylamino-((RS)-2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril (67,2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

4-{(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

0,34 g (14,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,16 g (14,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,5 g (12,0 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 4-[(RS)-Dimethylamino-((RS)-2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (11,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,52 g Rohbase (74,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,17 g 4-{(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid (3,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

3H
308

Beispiel 67

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon

Zu 183 ml (183 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 6,79 g (83,2 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 23 ml (166 mmol) Triethylamin und 23 ml (183 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 10,0 g (83,2 mmol) 2-Tolualdehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 13,4 ml (83,2 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 125 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 310 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 11,8 g Rohbase (57,8 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 10,4 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon (44,4% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe
(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

312
309

Aus 3,0 g (10,6 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,50 g (10,2 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12,2 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,12 g Rohbase (94,5% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,97 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (53,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 137°C zersetzt.

Beispiel 68

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 67 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12,2 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 158 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Ex-

315
310

trakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,39 g Rohbase (98,5 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,83 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (21,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 180 - 183°C erhalten wurden.

Beispiel 69

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,58 g (13,0 mmol) 1-Brom-3-phenylpropan, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,73 g Rohbase (98,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,92 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (67,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 90°C zersetzt.

Beispiel 70

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,83 g (9,0 mmol) 1-(2-Bromethyl)-4-fluorbenzol, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (54,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 170°C zersetzt.

Beispiel 71

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanon

315
312

Zu 118 ml (118 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 4,36 g (53,5 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 15 ml (107 mmol) Triethylamin und 15 ml (118 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (53,5 mmol) Thiophen-2-carboxaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 8,6 ml (53,5 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 80 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 80 ml Ether gewaschen und mit 200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 80 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,09 g Rohbase von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanon (63,7% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (12,6 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml

Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,33 g Rohbase (79,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,63 g Rohbase (15,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,39 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,5% der Theorie) erhielt, das sich ab 98°C zersetzt.

Beispiel 72

Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid

Zu 2,72 g (10,4 mmol) Methyl-4-iodbenzoat, gelöst in 20 ml Ether und mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -40°C gekühlt, wurden 5,6 ml (10,4 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Ether) getropft und eine Stunde nachgerührt. 2,0 g (8,65 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei -40°C zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,19 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der man nach Bei-

spiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,49 g Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid (57,3% der Theorie) erhielt, das sich ab 140°C zersetzt.

Beispiel 73

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin

Zu 30,0 g (0,172 mol) 4-Phenylcyclohexanon, gelöst in 860 ml n-Hexan, wurden 36,8 g (0,517 mol) Pyrrolidin, gelöst in 170 ml n-Hexan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 18,0 g (0,095 mol) Titantetrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, bei 0 - 10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und das zurückbleibende Öl zur Reinigung bei weniger als 1 mbar destilliert; die Hauptfraktion siedete bei 135°C. Es wurden 22,2 g Rohprodukt erhalten, die wegen unvollständigen Umsatzes erneut in der Kälte mit 27,2 g (0,379 mol) Pyrrolidin, gelöst in 125 ml n-Hexan, und 13,1 g (0,069 Mol) Titantetrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, versetzt und anschließend für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt wurden. Auf diese Weise wurden 20,2 g 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin (51,7% der Theorie) erhalten.

2. Stufe
(2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon

Zu 58 ml (58 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,15 g (26,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 7,4 ml (52,8 mmol) Triethylamin und 7,3 ml (58,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 2,80 g (26,4 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,00 g (26,4 mmol) 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 40 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 40 ml Ether gewaschen und mit 100 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 6,77 g Rohbase (83,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,95 g des Hydrochlorids von (2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon (65,5% der Theorie) erhalten wurden.

3.Stufe

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (7,27 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanons wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,00 g (6,51 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,9 ml (7,8

mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,12 g Rohbase (84,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g (1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (60,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

Beispiel 74

(1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,78 g (9,8 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol wurden in 10 ml Ether gelöst, im Eisbad (Methanol/Eis) auf -10°C gekühlt und 5,45 ml (10,1 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurden bei 0°C 2,5 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 30 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,13 g Rohbase (98,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je

25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,07 g Rohbase (54,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,01 g (1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (43,8% der Theorie) erhielt, das sich ab 165°C zersetzt.

Beispiel 75

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

0,824 g (3,24 mmol) 1-Iodnaphthalin wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurden bei 0°C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,00 g Rohbase (129% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,23 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (17,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

321
318

Beispiel 76

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,811 g (3,24 mmol) 2-Methylmercaptoiodbenzol wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurden bei °C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,84 g Rohbase (109% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,483 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 230°C zersetzt.

Beispiel 77

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon

Zu 520 ml (520 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 19,3 g (237 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-

322
319

Hydrochlorid gegeben, 66 ml (474 mmol) Triethylamin und 66 ml (521 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 37,0 g (237 mmol) 2-Naphthaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 38 ml (237 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 350 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 350 ml Ether gewaschen und mit 890 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 350 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 54,7 g Rohbase (82,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 50,8 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon (67,5% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,0 g (9,44 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,5 g (8,9 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 5,3 ml (10,7 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei

Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,17 g Rohbase (99,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,4 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (68,1% der Theorie) erhielt, das sich ab 180°C zersetzt.

Beispiel 78

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon

Zu 280 ml (280 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 10,4 g (128 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 35,5 ml (255 mmol) Triethylamin und 35,5 ml (280 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 25,0 g (128 mmol) Pentafluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 20,5 ml (128 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 190 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 190 ml Ether gewaschen und mit 480 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 190 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotations-

verdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 30,2 g Rohbase (73,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon (32,3% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,0 g (8,39 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,5 g (7,8 mmol) dieser Base wurden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,7 ml (9,3 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,46 g Rohbase (76,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,68 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (19,4% der Theorie) erhielt, das sich ab 100°C zersetzt.

325
322

Beispiel 79

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe
(2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon

10 g (47,7 mmol) 1-Benzylidenpiperidiniumchlorid wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. Es wurden 7,21 g (47,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 70 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 70 ml Ether gewaschen und mit 180 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 70 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,73 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,3 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon (42,9% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe
(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (8,12 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)-cyclohexanon wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt.

326
323

2,00 g (7,4 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,4 ml (8,8 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,29 g Rohbase (85,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,05 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 218°C zersetzt.

Beispiel 80

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,76 g (31,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 4,46 ml (31,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 8,49 g Rohbase (86,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,62 g

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 170°C zersetzt.

Beispiel 81

(1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

0,33 g (13,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 2,50 g (13,7 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 60 hergestellten (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,93 g Rohbase (93,8% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Hexan 1:4 ergab 0,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,26 g (1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (5,6% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 91°C zersetzt.

328
325

Beispiel 82

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

2,50 g (9,3 mmol) des nach Beispiel 67 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-*o*-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,2 ml (12,2 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 3,32 g Rohbase (92,7% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,09 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (52,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 187°C erhalten wurden.

Beispiel 83

(1SR,2RS)-1-(4-*tert.*-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-thiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

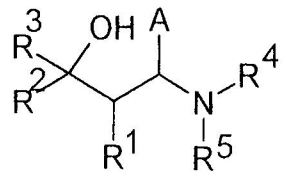
0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,30 g (12,6 mmol) 4-tert.-Butylbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Beispiel 71 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung

wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (90,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,16 g (1SR,2RS)-1-(4-*tert.*-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (26,2% der Theorie) erhielt, das sich ab 210°C zersetzt.

330
327

Patentansprüche

1. Substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,

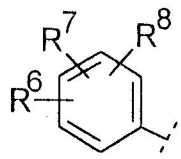


I

worin

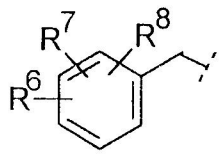
R^1, R^2 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl oder R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,

R^3 C_{2-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem, C_{1-3}-Alkylphenyl, ein substituiertes Phenyl der Formel XI



XI,

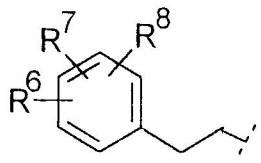
ein substituiertes Benzyl der Formel XII



XII

oder

ein substituiertes Phenethyl der Formel XIII



XIII

R^4, R^5 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$- oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-Ring bilden,

R^6 bis R^8 ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OH, OCF_3, OR^{14}, $NR^{15}R^{16}$, SR^{14}, Phenyl, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, CN, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$ oder R^6 und R^7 zusammen einen OCH_2O, OCH_2CH_2O, CH=CHO, $CH=C(CH_3)O$ oder $(CH_2)_4$-Ring bilden, worin

R^{14} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und

R^{15}, R^{16} ,jeweils unabhängig voneinander, H, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und

A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,

bedeuten,

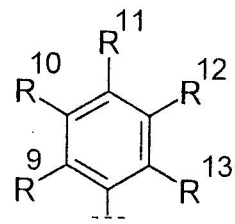
und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren,

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^1, R^2, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV



XIV,

worin

R^9 bis R^{13} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{14}$, NO_2 oder R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- oder OCH_2CH_2O-Ring bilden,

R^{14} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen bedeutet und R^1 bis R^5 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der

benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenyl-cyclohexanol, Hydrochlorid

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophe-nylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolyl-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethyl-aminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethyl-aminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethyl-aminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

(+)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(-)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylamino-methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

3559
336

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

4-{(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

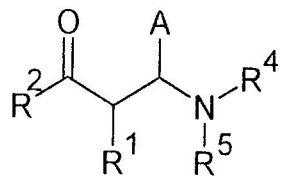
(1SR,2RS)-1-(4-*tert.*-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

11. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

341
338

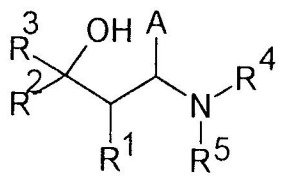
12. Arzneimittel nach Anspruch 11 mit analgetischer Wirkung.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß den Anspüchen 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, daß eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II



II

worin R^1 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen, mit einer metallorganischen Verbindungen R^3Y, worin Y MgCl, MgBr, MgI oder Li und R^3 gemäß Formel I bedeutet, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel I umgesetzt wird



I

worin R^1 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Formel I haben.

14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

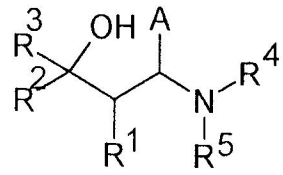
15. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung.

16. Verwendung nach Anspruch 15 zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

342
339

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,



I

worin R^1 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Grünen-
Gm- 343
0202
- 02

1340

TRADUCCION OFICIAL No. 7581

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación de un documento escrito en español e inglés, por el cual se ceden derechos y títulos a Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania, sobre la invención denominada "3-amino-3-arylpropan-1-ol Derivatives, and their Preparation and Use" relacionada con la DE 199 15 601.8 del 07 de abril 1999". La Cesionaria acepta dicho traspaso y otorga poder a Lloreda Camacho & Co., domiciliados en la Calle 72 No. 5-83, Piso 6, Santa Fe de Bogotá, Colombia. Dado y firmado en Aachen, Alemania, el 31 de agosto de 12998, por los señores Dr. Pâques y Dr. Hellfeldt y en página adicional por los señores

Dr. Bernd Sundermann,
Openhoffallee 83-85, D-52066 Aachen,
República Federal de Alemania, 17.02.2000 Fdo.: ilegible

Dr. Hagen-Heinrich Hennies
Eicherscheid 56, D-52152 Simmerath
República Federal de Alemania Fdo.: ilegible

344
341

Dr. Babette-Ivonne Kögel

Am Daens 28, D-52379 Langerwehe-Hamisch,

República Federal de Alemania

Dr. Helmut Buschmann

Austraße 2, D-52066 Aachen

Republica Federal de Alemania 17.2.00 Fdo.: ilegible

(A continuación de un documento escrito en español e inglés, por el cual Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania, otorga poder a José Lloreda Camacho y/o José Antonio Lloreda y/o Aura Dueñas Rodríguez y/o Gustavo Tamayo y/o Angela María Restrepo y/o Manfredo Muchall y/o Manfredo Baumatz. Dado y firmado en Aachen, Alemania, el 14 de febrero 2000, por los señores Dr. Eric Paul Pâques y Dr. Klaus Dieter Hellfeldt.

(dorso)

Certificación notarial en inglés de las firmas de los doctores Klaus Dieter Hellfeldt y Eric-Paul Paques, por el notario de Aachen, Dr. Johannes Schneider, el 14 de febrero 2000.

345
342
3

Protocolo notarial No. 203 del 2000

Certifico la autenticidad de la firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. **Dr. Eric Paul Pâques,**

   nacido el 16 de junio 1954,

   domiciliado en Ronheider Berg 255, 520076 Aachen, a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B 3564,

   así como las firmas antecedentes puestas ante mi por los señores

2. **Dr. Hagen-Heinrich Hennies**

   nacido el 31 de enero 1944

   domiciliado en Eicherscheid 56, 52152 Simmerath,

   identificado con su documento oficial de identificación,

3. Señora **Dr. Babett-Yvonne Kögel.**

   nacida el 8 de agosto 1962,

   domiciliada en Am Daens 28, 52379 Langerwehe,

   a quien conozco en persona.

346
343
4

Aachen, 14 de abril 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Protocolo notarial No. 229 del 2000

Certifico al autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por el señor

1. **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt**

   nacido el 31 de julio 1951,

   domiciliado en Hahnenweg 2, 51061 Colonia,

   a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B 3564.

así como las firmas antecedents puestas ante mí por los señores

2. **Dr. Bernd Sundermann**

   nacido el 21 de mayo 1968,

   domiciliado en Theresienstraße 1, 52072 Aachen

identificado con su documento oficial de identidad,

3. **Dr. Helmut Heinrich Buschmann**

nacido el 8 de diciembre 1960,

domiciliado en Austraß 2, 52066 Aachen,

identificado con su documento oficial de identidad.

Aachen, 17 de febrero 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Johannes Schneider - Notario de Aachen

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Schneider, notario de Aachen, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario está facultado para realizar ese acto oficial.

Aachen, 21 de febrero 2000

El Presidente del Tribunal Regional

p.e. Fdo.: firma ilegible

(Zerbes)

(sello redondo en tinta)

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE AACHEN

348
345

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes hasta por el Consulado de Colombia en Bonn bajo los números 042 y 162 del 06 de abril 2000 y por el Ministerio de Relaciones de Colombia bajo los números 161646 y 161647 del 16 de mayo 2000.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US$ 107,-- y 22,--, respectivamente.

****

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 17 de mayo 2000.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 18 P 2:36

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161646

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS * AACHEN *

CESIÓN Y PODER

El (los) suscrito(s)
ver anexo

en consideración al pago de la suma de
( ) que he(mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a
Grünenthal GmbH

una compañía constituída de conformidad con las leyes de la **Rep. Fed. de Alemania**
con oficinas en
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen,Alemania

todos los derechos y títulos sobre la Invención denominada Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol, su preparación y su uso
EL CESIONARIO firma también al presente y declara que acepta dicha cesión y que confiere poder especial pero amplio y bastante cuanto en derecho se requiere a
Lloreda Camacho & Co.

domicilados en
Calle 72 No. 5-83 Piso 6
Santa Fé de Bogotá
para que conjunta o sepradamente gestionen ante las competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de Colombia la obtención del correspondiente certificado de patente para dicha invención.
Los apoderados mencionados podrán realizar todos los actos necesarios o convenientes para fines indicados y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones: a) obtención de patentes de invención, diseños industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción de su traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

ASSIGMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned
see encl.

In consideration of the sum of
( ), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto
Grünenthal GmbH

a corporation organized under the laws of
Germany

having a place of business at
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania

all rights and title to the invention related to
"3-amino-3-arylpropan-1-ol Derivatives, and their Preparation and Use" relating to DE 199 15 601.8 of 07 April 1999
THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assingment and that grants special power of attorney, full and suficient as required by law to
Lloreda Camacho & Co.

domiciled in Calle 72 No. 5-83 Piso 6
Santa Fé de Bogotá
to represent the company, jointly or seprately, before the competent National Offices and Authorities of Colombia to apply for and obtain the corresponding letters Patent for said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps that might be convenient or necessary for the purpose above stated, for which purpose we authorize said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and Industrial designs, its extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of opossition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out Court.

Grünenthal GmbH

Dr. Pâques
(General Manager)

i.V. Hellfeldt
i. V. Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Department)

350
347

Dr. Bernd Sundermann
Oppenhoffallee 83 - 85
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

17.02.00 B. Sundermann
(Date, Signature)

Dr. Hagen-Heinrich Hennies
Eicherscheid 56
D-52152 Simmerath
Federal Republic of Germany

H.-H. Hennies
(Date, Signature)

Dr. Babette-Yvonne Kögel
Am Daens 28
D-52379 Langerwehe-Hamich
Federal Republic of Germany

Kögel
(Date, Signature)

Dr. Helmut Buschmann
Austraße 2
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

17.02.00 H. Buschmann
(Date, Signature)

G 2816-CO

P O D E R - POWER OF ATTORNEY

351

348

Constate yo/nosotros suscrito/s (Be it known that I/we undersigned)

Grünenthal GmbH

domiciliado/s en (residing at):

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Federal Republic of Germany

Por el presente nombro/amos a (do hereby appoint):

José Lloreda Camacho y/o José Antonio Lloreda y/o Aura Dueñas Rodríguez y/o Gustavo Tamayo y/o Angela María Restrepo y/o Manfredo Muchall y/o Manfredo Baumatz

conjunta o separadamente mi/nuestro apoderado verdadero y legal con poder amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de Registros, Renovaciones, Traspasos, Fusiones, Cambios de Nombre, Licencias de Uso y Cancelaciones de Marcas de Fabrica, de Comercio, de Servicio, de Nombres Comerciales, Expresiones o Señales de propaganda, Modelos y Diseños Industriales, Ornamentales y/o de Utilidad, Patentes de Invención, Especialidades farmacéuticas, como cualquier otra forma de Propiedad Industrial y/o Intelectual y ejerciten las acciones civiles y/o penales contra todas aquellas personas o sociedades que fabriquen, imiten, usurpen, usen o exploten indebidamente mi/nuestras marcas, patentes de invención y modelos y diseños industriales, ornamentales y/o de utilidad debidamente registrados o los productos u objetos protegidos por las mismas o ejecuten cualesquier actos de competencia desleal o ilícita en perjuicio del otorgante; para aceptar las cesiones de marcas y patentes, modelos y diseños que se hagan alotorgante; para que se opongan judicial y/o administrativamente a todo registro y/o solicitud de registro de cualquier derecho de propiedad industrial y/o intelectual que fuere perjudicial a mi/nuestros legítimos intereses, incluyendo el de marcas que se confundan con alguna o algunas de las marcas que tengo/tenemos registradas o registraren en lo sucesivo o que fueren de dominio público, para que pidan judicialmente la nulidad de aquellas marcas, patentes, modelos o diseños que infrinjan los derechos reconocidos al otorgante por las leyes; para que intervengan en los juicios de oposición al registro de marcas y/o patentes y/o modelos que deban iniciarse o se hayan iniciado ya, o en cualesquier otros que se refieran a los objetos para los que este mandato se extiende, a cuyo efecto le faculto/amos para que en su nombre y representación dé/den ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, hacer declaraciones y reclamos, formular descripciones, enmiendas; comparecer ante las autoridades administrativas y judiciales de cualquier fuero, instancia o jurisdicción, incluyendo la penal; dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, presentando escritos, demandas, contestaciones, solicitudes, protestas, declaraciones, apelaciones, peritos, testigos y demás elementos de prueba; para que soliciten y obtengan indemnizaciones y resarcimientos de daños y perjuicios y hagan uso de todos los derechos y recursos que las leyes le conceden para el mejor desempeño del presente poder, practicando tanto las gestiones judiciales como extrajudiciales que la otorgante misma haría personalmente y para responder a todas las reclamaciones o demandas que se presenten por causa de la solicitud o registro; obiar todos los impuestos y efectuar pagos determinados por la ley, justificar explotaciones, tramitar prórrogas y excusas de implantación de privilegios, obtener pruebas; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis/nuestros intereses; quedando facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, pudiendo transigir, someter a árbitros, desistir, allanarse, percibir, apelar, recurrir de casación y de amparo y ejercitar todas las demás facultades que resulten necesarias; y por la presente declaro/declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dicho(s) apoderado(s) hiciere(n) en mi/nuestro beneficio, dándole(s) asimismo facultad para sustituir el presente poder si lo juzgare(n) conveniente y en caso necesario revocar dichas sustituciones, y sin que este poder quede revocado por otro posterior si no se manifiesta expresamente.

jointly or singly as our true and legal attorneys with ample and sufficient Power to: apply to the proper national Offices and Authorities, for obtaining Registrations, Renewals, Assignments, Mergers, Change of Name, Licences of use and Cancellation of Trademarks Tradenames, Service Marks, Commercial Names, Advertising Slogans and Signs, Industrial Ornamental and/or Utility Models and Designs, Patents of Invention, Pharmaceutical Preparations, as any other form of Industrial and/or Intelectual Property, and exercise civil and/or penal actions against persons and corporations which manufacture, counterfeit, usurp, use or exploit illegally my/our Trademarks, Patents of Invention and Industrial Ornamental and/or Utility Models and Designs, duly registered or the products or articles protected by same; to execute any actions against unfair o illegal competition to detriment of grantors, accept the assignment of Trademarks and Patents, Models and Designs in favor of the grantors; to oppose by means of administrative and/or judicial actions the registration and/oe application for registration of any industrial and/or intelectual Property that might be detrimental to my/our lawful interests, including Trademarks confusingly similar to my/our registered Trademark/s or that might be registered or belong to public domain; to apply to the judicial authorities for nullity of those trademarks, patents, models and designs that infringe the rights granted by law; to intervene on my/our behalf in legal proceedings in opposition cases filed against the registration of trademarks and/or Patents and/or Models, that has to be or is already initated, or in any other case, over which the power is exercised; to which end, I (we) hereby authorize him/them to take in our name and representation all steps befor said authorities for the object stated, to file petitions, make declarations and objections, prepare descriptions and amendments; to appear before administrative authorities and before Courts of any Judicial Power, Instance or Jurisdiction, including penal injuction proceedings; to take before said authorities all steps necessary to such effect, by presenting briefs, demands, pleadings, petitions, declarations, appeals; to name experts and wittnesses and to give any kind o evidances; to apply for and obtain indemnities for damages and reparations and make use of all the rights and resources that are conceded by law for better accomplishment of the present Power, taking all judicial and extrajudicial measures that the grantors themselves would personalty take; to answer for any claims or suits that may arise from the application or registration; to pay all taxes and installments and effect all other payments prescribed by law, to perform workings, to request extensions and exemptions of implantation of Patents, to procure proofs; to receive all documents and securities, giving proper receipts, to comply with all other requirements and in short, take all those measures which they may deem fit for the protection of my/our interests; and I/we authorize said grantee/s to act on our behalf as complainant as well as defendant before the competent Judges, with full power to make arrangements, submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal, to make motions of vacate and to file actions for relief, with all such powers as may be requiered; and I/we hereby declare from now as valid and good all that the said grantee/s may do for my/our benefit, authorizing him/them also to substitute the present if he/they think(s) proper and revoke such substitutions, if necessary, whereas the present power shall not be revoked by a posterior power, but said revocation is expressly stated.

Grünenthal GmbH

i. V.

Dr. Paques
(General Manager)

i. V. Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Dptm.)

161

DECLARACION NOTARIAL
(individual)

A los ..... dias del mes de..... de 19..... compareció personalmente ante mi Notario Público .....
.....
.....

a quién(es) doy fe de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmente(s) del documento que precede, declarando ante mi que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él expresan.

El Notario Público
.....

(sociedades)

El infrascrito Notario certifica:
que la firma que antecede y dice
.....
.....
es auténtica, que el signatario es .....
.....
.....
de .....
.....
que tiene facultad para otorgar este poder, y que dicha compañía existe y está organizada en .....
.....
.....
conforme a las leyes de .....
.....
Todos los hechos anteiores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe .....
.....

El Notario Público
.....

(Con legalización Consular)

NOTRIAL CERTICATE
(individual)

On this 14th day of february 2000 personally appeared before me a Notary Public Johannes Schneider at Aachen, Germany
.....
.....
to me known, and known to the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public
.....

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies:
that the preceding signature reading:
Dr. Eric-Paul Paques
.....
Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt
.....
is authentic, that the signed is
managing partner and managing clerk
.....
.....
of Grünenthal GmbH
.....
.....
they are
and that ~~he is~~ empowered to grant this power, and that said company exists and is organized in .....
.....
.....
in accordance with the laws of Federal Republic of Germany
.....
All athe foregoing fact are known to the Notary due his having examinded the respective documents to which he, the Notary attest .....
Granted and signed at .....
.....

Notary Public
.....

(With Consular legalization)

357
349

Urkundenrolle Nummer 194 für 2000

Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

1. Herrn **Dr. Eric Paul Pâques,**
geboren 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Berg 255 in 52076 Aachen,
von Person bekannt,

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

sowie die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

2. Herrn **Dr. Hagen-Heinrich Hennies,**
geboren 31. Januar 1944,
wohnhaft Eicherscheid 56 in 52152 Simmerath,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

3. Frau **Dr. Babette-Yvonne Kögel,**
geboren 8. August 1962,
wohnhaft Am Daens 28 in 52379 Langerwehe,
von Person bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 14. Februar 2000

Notar



3559
350

Urkundenrolle Nummer 229 für 2000

Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

1. Herrn **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,**
geboren 31. Juli 1951,
wohnhaft Hahnenweg 2 in 51061 Köln,
von Person bekannt,

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen

sowie die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

2. Herrn **Dr. Bernd Sundermann,**
geboren 21. Mai 1968,
wohnhaft Theresienstraße 1 in 52072 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

3. Herrn **Dr. Helmut Heinrich Buschmann,**
geboren 8. Dezember 1960,
wohnhaft Austraße 2 in 52066 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 17. Februar 2000

Notar

~~354~~
351

Die Echtheit der Unterschriften des Notars Schneider in Aachen und die Echtheit der Dienstsiegel werden beglaubigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung nach den deutschen Gesetzen befugt ist.

Aachen, den 21. Februar 2000

Der Präsident des Landgerichts

In Vertretung



(Zerbes)

355
35C

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN

CERTIFICACION No. 042

El suscrito Consejero Encargado de Funciones Consulares en Bonn, Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor HELMUT ZERBES, quien da fe de los apoderados abajo mencionados, ejercía las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, en la fecha indicada y que la firma y el sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que la sociedad GRÜNENTHAL GMBH domiciliada en Aachen, Alemania, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple con su objeto conforme a las mismas.

3. Que los Doctores. Erich Paul Pâques, y Klaus Dieter Kurt Hellfeldt cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor SCHNIEDER, notario de Aachen, son sus representantes legales en este país.

Certificación expedida a petición de la parte interesada, en Bonn, República Federal de Alemania, a los seis días del mes de abril del año dos mil (2.000).

DERECHOS: US-$ 107,- = DM 235,40

Dr. IVAN OROZCO ABAD
Consejero
Encargado de Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161646

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 16 P 12 40

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

355
353

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN

Johanniter Str. 14 53113 Bonn
Tel.: 0228/230900 Fax.: 0228/230290

FECHA: 06 de Abril del 2000 NUMERO: 162

EL CONSEJERO ENCARGADO DE FUNCIONES CONSULARES DE COLOMBIA
en Bonn, República Federal de Alemania

CERTIFICA

que el señor HELMUT ZERBES que autoriza el presente documento, ejercía en la fecha allí expresada las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, Alemania y la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. No se asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Dr. Iván Orozco Abad
Consejero
Encargado de Funciones Consulares

Derechos cancelados en US Dólares	22,-
Impuesto de Timbre:	7,-
Fondo Rotatorio:	15,-

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161647

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 16 P 12:40

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTA D.C.

