



H U 0 0 0 2 2 4 8 1 9 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **224 819**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 00574**(22) A bejelentés napja: **1997. 03. 12.**(40) A közzététel napja: **1998. 10. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 02. 28.**(51) Int. Cl.: **C07C 211/28** (2006.01)**A61K 31/135** (2006.01)**A61K 31/24** (2006.01)**C07C 215/64** (2006.01)**C07C 219/28** (2006.01)**C07C 217/74** (2006.01)**C07C 211/29** (2006.01)**A61P 29/02** (2006.01)

(30) Elsőbbségi adatok:

196 09 847.5 **1996. 03. 13.** **DE**

(72) Feltalálók:

dr. Friderichs, Elmar Josef, Stolberg (DE);
dr. Strassburger, Wolfgang Werner Alfred,
Würselen (DE);
dr. Buschmann, Helmut Heinrich, Aachen (DE);
dr. Koegel, Babette-Yvonne,
Langerwehe-Hamisch (DE)

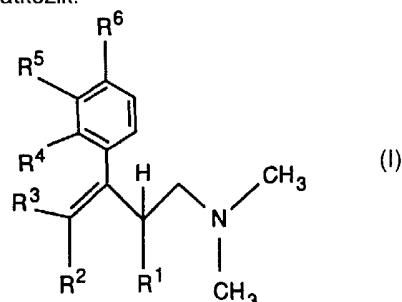
(73) Jogosult:

Grünenthal GmbH, Aachen (DE)

(74) Képviselő:

dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd, Budapest(54) **N, N-Dimetil-(3-aril-but-3-én)-amin-származékok, az ezeket tartalmazó**
gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

(57) Kivonat

Az (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-
vegyületek és sóik [mely képletben R^1 és R^2 együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7-$ vagy
 $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez; R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkil-
csoport; R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos
alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, tri-
fluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluor-
atom vagy $-OR^8$ csoport; R^5 jelentése hidrogénatom, és R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos
alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, tri-
fluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluor-
atom vagy $-OR^8$ csoport;azzal a feltétellel, hogy R^4 , R^5 és R^6 közül kettő hidro-
génatomot jelent, vagy R^7 jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos
cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, tri-
fluor-metil-csoport, klór- vagy fluoratom; R^8 jelentése $-CO-C_6H_4-R^{11}$; R^{11} jelentése orto-helyzetben levő $-OC(O)-C_{1-3}$ -al-
kil-csoport, vagy meta- vagy para-helyzetben levő
 $-CH_2-N(R^{15})_2$ csoport, ahol R^{15} 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel, vagy a
két R^{15} csoport a nitrogénatommal együtt, amely-
hez kapcsolódik, 4-morfolinocsoportot képez]bázisok vagy gyógyászatiilag alkalmas sóik alakjában,
enantiomerek vagy racemátok formájában,
fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.A találmány a fenti új vegyületekre, ezek előállítá-
sára és gyógyászati hatóanyagként történő felhasználá-
sára vonatkozik.

HU 224 819 B1

Találmányunk tárgya új N,N-dimetil-1-(3-aryl-but-3-én)-amin-származékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra.

A krónikus és nem krónikus fájdalmak kezelése a gyógyászatban nagyon fontos. Jelenleg is világméretű igény jelentkezik további, nem kizárólag opioid, azonban nagy hatékonyságú fájdalomcsillapítás iránt. A krónikus és nem krónikus fájdalmak a betegek szükségleteit kielégítő célirányos kezelésére irányuló igényeket az alkalmazott fájdalomcsillapítás és az alap kutatás terén az utóbbi időben megjelent nagyszámú közlemény is jelzi (idetartozik a betegek sikeres és kielégítő fájdalomkezelése).

Az opioidokat régóta alkalmazzák fájdalomkezelésre, bár ezek az anyagok egy sor mellékhatással rendelkeznek (például hányás és székrekedés, légzésdepresszió, gasztrointesztinális gátlóhatás és székrekedés). Ezért az opioidokat hosszabb időn át vagy magasabb dózisokban csak különleges biztonsági rendszabályok (például speciális használati utasítás) foganatosítása mellett lehet alkalmazni [Goodman, Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York (1990)].

A tramadol-hidroklorid – (1RS,2RS)-2-(dimetil-amino-metil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid – a központi hatású fájdalomcsillapítók között különleges helyet foglal el, mert ez a hatóanyag az opioidok ismert mellékhatásai nélkül erős fájdalomcsillapító hatást fejt ki [J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)]. A tramadol racém vegyület, amely a (+)- és (-)-enantiomer azonos mennyiségéből áll. A hatóanyagból in vivo az O-demetil-tramadol-metabolit képződik, amely szintén enantiomerkeverék alakjában van jelen.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az analgetikus hatásért mind a tramadol enantiomerjei, mind a tramadol-metabolit enantiomerjei felelősek [J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992)].

A találmány szerinti vegyületekhez kémiaiilag hasonló szerkezetű származékok a 3 564 100 számú amerikai szabadalmi leírásban kerültek ismertetésre.

Az Arzheim.-Forschung/Drug Research 28, 1a füzet, 107–113 (1978) közleményben analgetikus hatású olyan fenilhelyettesített dimetil-amino-metil-ciklohexének kerültek ismertetésre, amelyeknek a fenilsubstituenst a 3-helyzetben metoxycsoportot hordoz.

Találmányunk célkitűzése olyan analgetikus hatású vegyületek kifejlesztése, amelyek erős fájdalmak kezelésére alkalmasak, azonban az opioidokra jellemző mellékhatásokat nem idézik elő. Találmányunk további célkitűzése a tramadollal végzett kezeléskor bizonyos esetekben fellépő mellékhatásokat (például émelygés, hányinger) nem mutató vegyületek kifejlesztése.

A fenti célkitűzéseket a jelen találmány segítségével valósítjuk meg.

Azt találtuk, hogy bizonyos dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-aminok a fenti követelményeket kielégítik. Ezek a vegyületek a tramadoléhoz viszonyítva lényegesen erősebb, kifejezett analgetikus hatást fejtenek ki.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amin-vegyületek

[mely képletben

R¹ és R² együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7-$ vagy $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

10 R⁵ jelentése hidrogénatom, és

R⁶ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

15 azzal a feltétellel, hogy R⁴, R⁵ és R⁶ közül kettő hidrogénatomot jelent, vagy

R⁷ jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klór- vagy fluoratom;

20 R⁸ jelentése $-CO-C_6H_4-R^{11}$;

R¹¹ jelentése orto-helyzetben levő $-OC(O)-C_{1-3}$ -alkil-csoport, vagy meta- vagy para-helyzetben levő $-CH_2-N(R^{15})_2$ csoport, ahol

R¹⁵ 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel, vagy a két R¹⁵ csoport a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 4-morfolinocsoportot képez]

a bázisok és/vagy gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, az enantiomerek vagy racémátok formájában.

Előnyösek azok az (I) általános képletű dimetil-(3-aryl-3-but-3-fenil)-amin-vegyületek, amelyekben R¹ és R² együtt $-(CH_2)_{2-4}-$ vagy $-(CH_2)_2-CHR^7$ csoportot képez;

35 R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, trifluor-metil-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

R⁵ jelentése hidrogénatom; és

40 R⁶ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$;

azzal a feltétellel, hogy R⁴, R⁵ és R⁶ közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel; és

45 R⁷ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R¹ és R² együtt $-(CH_2)_{2-3}-$ vagy $-(CH_2)_2-CHR^7$ csoportot képez;

50 R³ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R⁵ jelentése hidrogénatom, és

55 R⁶ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy R⁴, R⁵ és R⁶ közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amin-vegyületek előállítására

60

[mely képletben

R¹ és R² együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7-$ vagy $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkil-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom vagy fluoratom;

R⁵ jelentése hidrogénatom; és

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom vagy fluoratom;

azzal a feltétellel, hogy R⁴, R⁵ és R⁶ közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel;

R⁷ jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom],

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű beta-dimetil-amino-ketont egy (III) általános képletű szerves fémvegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z jelentése MgCl, MgBr, MgJ vagy Li), majd a kapott (IV) általános képletű tercier alkoholt dehidratáljuk.

A (II) általános képletű beta-dimetil-amino-ke-ton és a Z helyén MgCl, MgBr vagy MgJ csoportot tartalmazó (III) általános képletű Grignard-vegyület vagy a Z helyén lítiumatomot tartalmazó (III) általános képletű szerves lítiumvegyület reakcióját alifás éterben (például dietil-éter és/vagy tetrahidrofuran) -70°C és $+60^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A Grignard-vegyülettel végzett reagáltatást a reakciót elősegítő reagens (előnyösen 1,2-dibróm-etán) jelenlétében vagy anélkül hajthatjuk végre. A (III) általános képletű szerves lítiumvegyületeket a megfelelő, Z helyén klór-, bróm- vagy jódatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyület és például n-butil-lítium/hexán-oldat reakciójával, halogén $\rightarrow$ lítium cserével hajthatjuk végre.

A reakció során kapott (IV) általános képletű tercier alkoholokat savakkal – előnyösen hangyasavval vagy sósavval -0°C és 100°C közötti hőmérsékleten dehidratálhatjuk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületek előállítására

[mely képletben

R¹ és R² együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ vagy $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkil-csoport;

R⁴ és R⁶ közül az egyik hidroxilcsoportot és R⁴, R⁵ és R⁶ közül kettő hidrogénatomot képvisel;

R⁷ jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoportot, klóratom vagy fluoratom];

azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, amelyben R⁴ és R⁶ közül az egyik metoxi-csoportot és R⁴, R⁵ és R⁶ közül kettő hidrogénatomot képvisel, diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk, vagy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R⁴ és R⁶ közül az egyik benzil-oxi-csoportot és R⁴,

R⁵ és R⁶ közül kettő hidrogénatomot képvisel, reduk-tív debenzilezésnek vetünk alá.

A dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyület és diizo-butil-alumínium-hidrid reakcióját önmagában ismert módon aromás szénhidrogénben (például toluol) 60°C és 130°C közötti hőmérsékleten végezzük el [Synthesis 1975, 617; DE 24 09 990, DE 24 09 991; Chem. Abstr. 84, 59862 (1974)].

Az R⁴ vagy R⁶ helyén benzil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek reduk-tív debenzile-zését hordozóra felvitt platina- vagy palládiumkatalizá-tor jelenlétében, hidrogéngázzal, oldószeres közegben (például ecetsav vagy 1–4 szénatomos alkanolok) 1–100 bar nyomáson és $20-100^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten hajthatjuk végre. A katalizátort hordozóra (például aktív szén) felvitt formában alkalmazhatjuk.

Azokat az (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amino-vegyületeket, amelyekben az R⁴ és R⁶ helyettesítők közül egy vagy több $-OR^8$ csoportot jelent, és OR^8 jelentése valamely karboxilátcsoport, a megfelelő, R⁴ és/vagy R⁶ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó dimetil-[3-(hidroxil-fenil)-but-3-enil]-amino-vegyület al-kálifémsója és valamely karbonsav-klorid reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót önmagában ismert módon, oldószeres közegben (például toluol, diklór-metán, di-etil-éter és/vagy tetrahidrofuran) -15°C és $+110^\circ\text{C}$ kö-zötti hőmérsékleten hajthatjuk végre [Drugs of the Fut-ure 16, 443 (1991); J. Med. Chem. 30, 2008 (1989) és 32, 2503 (1989); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetra-hedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)]. Az aril- vagy heteroaril-halogenidekkel történő reagáltatását rézpor és/vagy réz(I)-halogenid-katalizá-tor jelenlétében végezzük el.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas savakkal képezett sóikká alakíthatók. A só-képzéshez például sósavat, bróm-hidrogénsavat, kén-savat, metánszulfonsavat, hangyasavat, ecetsavat, oxálsavat, borostyánkőssavat, borkőssavat, mandulasav-at, fumársavat, tejsavat, citromsavat, glutaminsavat és/vagy aszparaginsavat alkalmazhatunk.

A sóképzést önmagában ismert módon végezhet-jük el, előnyösen oldószeres közegben (például di-etil-éter, diizopropil-éter, ecetsavas alkil-észterek, ace-ton és/vagy 2-butanon). A hidrokloridokat előnyösen trimetil-klór-szilánnal vizes oldatban képezhetjük.

A találmányunk szerinti vegyületek kifejezett analge-tikus hatással rendelkeznek, és toxikológiai szempont-ból biztonságosak. Ezért az (I) általános képletű vegyü-leket és gyógyászatilag alkalmas sóikat a gyógyászat-ban hatóanyagként alkalmazhatjuk, elsősorban fájda-lomcsillapító gyógyászati készítmények előállításánál.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készít-mény, amely hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amino-vegyületet tar-talmaz.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények a hatóanyag mellett szokásos gyógyászati hordozó-anyagokat, töltőanyagokat, oldószereket, hígítószere-ket, színezőanyagokat és/vagy kötőanyagokat tartal-maznak. A segédanyagok és az alkalmazandó dózis

megválasztása az adagolás módjától függ; a találmányunk szerinti gyógyászati készítmények orálisan, intravénásan, intraperitoneálisan, intradermálisan, intramuszkulárisan, intranazálisan, bukkálisan vagy helyileg (például a bőrön, nyálkahártyákon vagy a szemben) alkalmazhatók. Orális adagolásra előnyösen tablettákat, dragsékat, kapszulákat, granulákat, cseppeket, oldatokat vagy szirupokat alkalmazhatunk. Parenterális, helyi és belélegeztetési adagolás esetén előnyösen oldatokat, szuszpenziókat, könnyen végső formára hozható száraz készítményeket és spray-t használhatunk. Perkután adagolás esetén a találmányunk szerinti hatóanyagokat valamely depotban oldott formában vagy tapaszban, adott esetben a behatolást elősegítő anyagok jelenlétében tartalmazó készítményeket alkalmazhatunk. A találmányunk szerinti (I) általános képletű hatóanyagok az orálisan vagy perkután úton felhasznált készítményformákból késleltetve szabadíthatók fel.

A betegeknek beadandó hatóanyag dózis a beteg testtömegétől, az adagolás módjától, a betegség súlyosságától és az indikációtól függően változik. Az (I) általános képletű dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-vegyületek dózisa általában 10–500 mg/kg testtömeg.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk.

A példákban szereplő „éter” kifejezés dietil-étert jelöl.

Az oszlopkromatográfiás vizsgálatoknál stationer fázisként kovasavgel 60-at (0,040–0,063 mm) alkalmazunk (gyártó cég: E. Merck, Darmstadt).

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat HPTLC-készlemezeken végezzük el (gyártó cég: E. Merck, Darmstadt).

A racemátok szétválasztását Chiracel OD oszlopon (gyártó cég: Daicel Chemical Industries, Ltd) hajtjuk végre.

A kromatográfiás vizsgálatoknál alkalmazott eluálószer-elegyek komponenseinek arányát térfogat/térfogat mértékegységben adjuk meg.

1. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)
(Z)-(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (1)

1. lépés

(2RS,3RS)-1-Dimetil-amino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentán-3-ol-hidroklorid (2)

27,0 g (1,11 mol) magnéziumforgácsot 150 ml tetrahidrofuranban keverünk, és 207,6 g (1,11 mol) 1-brom-3-metoxi-benzol 400 ml tetrahidrofuranal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 5–10 °C-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten 128,30 g (0,89 mol) (RS)-1-dimetil-amino-2-metil-pentán-3-on 400 ml tetrahidrofuranal képezett oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegyet állni hagyjuk, majd 5–10 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 300 ml 20 tömeg%-os ammónium-klorid-oldatot adunk, majd 400 ml éterrel hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, éterrel kétszer extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ledesztillál-

juk. A maradékot 3,2 liter 2-butanonban felvesszük, majd 120,60 g (1,11 ml) trimetil-klór-szilánnal és 20 ml vízzel elegyítjük. 121,5 g cím szerinti hidrokloridot kapunk, kitermelés 38%, olvadáspont: 198–199 °C.

2. lépés

(Z)-(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (1)

200 g (0,69 mol) (2) hidrokloridot 1 liter tömény sósavban oldunk, és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A sósavat vákuumban desztillációval eltávolítjuk. A maradékot 1 liter jeges vízben oldjuk, és a pH-t 10 mólós nátrium-hidroxid-oldattal 13-ra állítjuk be. Éteres extrakció után a szerves fázist szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott nyerstermék (162 g) átkristályosítjuk. 79 g (1) hidrokloridot kapunk, kitermelés 42%, olvadáspont: 169–170 °C.

2. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (3)

1,6 liter 20 tömeg%-os toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldathoz szobahőmérsékleten 182 g (Z)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin és 360 ml toluol oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 11 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 0 °C-ra lehűtjük, és hűtés közben 450 ml etanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük és 1 liter toluollal hígítjuk. Ezután hűtés közben 450 ml 1:1 arányú etanol-víz elegyet csepegtetünk be. Az elegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, a kiváló alumínium-hidroxidot leszűrjük, és a szerves fázisból az oldószert ledesztilláljuk. 167 g nyersbázist kapunk (kitermelés 97,6%), amelyet 1,67 liter acetonban oldunk, és 65 ml tömény sósavat adunk hozzá. 152 g cím szerinti (3) hidrokloridot kapunk, kitermelés 76%, olvadáspont: 161–162 °C.

3. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

A (3) vegyület enantiomerjei:

(+)-(Z)-(S)-3-[1-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (+3) és

(-)-(Z)-(R)-3-[1-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (-3)

A 2. példa szerint előállított hidrokloridból (3) a bázist diklór-metánban vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felszabadítjuk. Az oldatot szárítjuk, és a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. A racemátot királis HPLC-oszlopon szétválasztjuk. A kapott enantiomerekből a hidrokloridokat acetonban tömény sósavval történő reagáltatással izoláljuk. A hidrokloridok olvadáspontja 166–167 °C.

(+3): kitermelés 42%; $[\alpha]_D^{25} = +3,6^\circ$ (c=1,04, metanol);
(-3): kitermelés 44%; $[\alpha]_D^{25} = -3,6^\circ$ (c=1,04, metanol).

4. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-2-Acetoxi-benzoészter-3-[1-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenil-észter-hidroklorid (4)

A 2. példa szerint előállított (3) hidrokloridból a bázist diklór-metánban vizes nátrium-hidrogén-karbo-

nát-oldattal felszabadítjuk, majd az oldat szárítása után a diklór-metánt desztillációval eltávolítjuk. 0,67 g (3,0 millimól) kapott bázist 7 ml vízmentes diklór-metánban oldunk, és szobahőmérsékleten 0,6 g (3,24 millimól) 2-acetoxi-benzoil-klorid 3 ml vízmentes diklór-metánnal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd 20 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, és a vizes fázist 2×10 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott nyerskeveréket (1,1 g) kovasavgéllélt töltött oszlopra visszük fel. Éteres eluálás után 0,68 g bázist kapunk, amelyből éterben trimetil-klór-szilán/víz eleggyel sót képezünk. 0,68 g cím szerinti (4) hidrokloridot kapunk, kitermelés 54%, olvadáspont: 86–88 °C.

5. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(E)-(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (5)

75 g (0,26 mol), az 1. példa 1. lépése szerint előállított (2RS,3RS)-1-dimetil-amino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentán-3-ol-hidrokloridot (1) 1 liter tömény hangyasavban oldunk, és 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hangyasavat vízszűrővel előidézett vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot jeges vízben felvesszük és nátrium-hidroxid/éter eleggyel elegyítjük. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. 60 g nyersbázist kapunk, kitermelés 98%; [(Z)-izomer (2): (E)-izomer (5)=6:4]. A nyersbázist kovasavgéllélt töltött oszlopra visszük fel és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. 20 g bázist kapunk, amelyből 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel sót képezünk. 18,4 g cím szerinti (5) hidrokloridot kapunk, kitermelés 26%, olvadáspont: 139–140 °C.

6. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(E)-(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (6)

Az 5. példa szerint előállított (5) hidrokloridból a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk, az oldatot szárítjuk, a diklór-metánt desztillációval eltávolítjuk. A kapott bázisból a hidrokloridot (6) a 2. példában leírt módon 73%-os kitermeléssel képezzük. Olvadáspont: 80 °C.

7. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

A (6) vegyület enantiomerjei:

(+)-(E)-(R)-3-[1-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (+6) és

(-)-(E)-(S)-3-[1-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (-6)

A 6. példa szerint előállított (6) hidrokloridból a bázist diklór-metánban vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. A racemátot kiralís HPLC-oszlopon választjuk szét. A kapott enantiomerekből a hidrokloridokat acetonban végzett tömény

sósavas reagáltatással izoláljuk. A hidrokloridok olvadáspontja 154–155 °C.

(+6): kitermelés 42%, $[\alpha]_D^{25} = +36,3^\circ$ (c=0,96, metanol);

5 (-6): kitermelés 44%, $[\alpha]_D^{25} = -33,7^\circ$ (c=1,07, metanol).

8. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-4-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (7)

1. lépés

(Z)-(RS)-[3-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin (8)

15 (RS)-1-Dimetil-amino-2-metil-pentán-3-onból és 1-brom-4-metoxi-benzolból kiindulva, az 1. példa 1. lépésénél leírtakkal analóg módon (2RS,3RS)-1-dimetil-amino-3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-pentán-3-ol-hidrokloridot (kitermelés 44%, olvadáspont: 188–189 °C) állítunk elő. A kapott terméket az 1. példa 2. lépésénél leírtakkal analóg módon tömény sósavval (Z)-(RS)-[3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-aminná (8) alakítjuk. A (8) vegyületet világossárga olaj alakjában 46%-os kitermeléssel nyerjük.

2. lépés

(Z)-(RS)-4-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-fenol-hidroklorid (7)

30 Az 1. lépésnél kapott bázisból a cím szerinti (7) hidrokloridot a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. Kitermelés 79%, olvadáspont: 203 °C.

9. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-Dimetil-(2-metil-3-m-tolil-pent-3-enil)-amin-hidroklorid (9)

35 (RS)-1-Dimetil-amino-2-metil-pentán-3-onból és 3-brom-toluolból kiindulva, az 1. példa 1. lépésénél leírtakkal analóg módon (2RS,3RS)-1-dimetil-amino-2-metil-3-(m-tolil)-pentán-3-ol-hidrokloridot állítunk elő (kitermelés 24%, olvadáspont: 154–155 °C). A kapott terméket az 1. példa 2. lépésében ismertetett eljárással analóg módon tömény sósavval (Z)-(RS)-dimetil-(2-metil-3-m-tolil-pent-3-enil)-amin-hidrokloriddá (9) alakítjuk. A cím szerinti (9) vegyületet 36%-os kitermeléssel (a felhasznált alkoholra vonatkoztatva) nyerjük, olvadáspont: 172 °C.

10. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(E)-(RS)-Dimetil-(2-metil-3-m-tolil-pent-3-enil)-amin-hidroklorid (10)

55 A 9. példa szerint előállított (2RS,3RS)-1-dimetil-amino-2-metil-3-(m-tolil)-pentán-3-ol-hidrokloridból kiindulva az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon a cím szerinti (10) hidrokloridot 36%-os kitermeléssel állítjuk elő. Olvadáspont: 153 °C.

11. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-[3-(3-Difluor-metil-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (11)

1. lépés

(2RS,3RS)-3-(3-Difluor-metil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metil-pentán-3-ol-hidroklorid (12)

7,0 g (34 millimól) 1-bróm-3-(difluor-metil)-benzolt [3-bróm-benzaldehidből és dietil-amino-kénsav-trifluoridból, az Org. React. 35, 513 (1988) közlemény szerint állítjuk elő] 110 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk, és az oldatot -75°C -ra hűtjük. Ezután 34 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium-oldatot adunk hozzá, egy órán át -75°C -on keverjük, végül 4,8 g (34 millimól) (2RS)-1-dimetil-amino-2-metil-pentán-3-on 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük.

A reakcióelegyhez feldolgozás céljából jégfürdőhűtés közben 65 ml 5%-os sósavat csepegtetünk olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet 15°C fölé ne emelkedjék. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist 40 ml 5%-os sósavval extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat 2×50 ml éterrel mossuk. A bázist tömény nátrium-hidroxid-oldattal felszabadítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. 7,8 g nyersterméket kapunk, amelyet kovasavgélllel töltött oszlopra viszünk fel és 1:1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel eluálunk. A kapott bázisból (4,89 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel sőt képezünk. A cím szerinti (12) hidrokloridot 44%-os kitermeléssel nyerjük, olvadáspont: $194-195^{\circ}\text{C}$.

2. lépés

(Z)-(RS)-[3-(3-Difluor-metil-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (11)

10 g (32 millimól), az 1. lépés szerint előállított (2RS,3RS)-3-(3-difluor-metil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metil-pentán-3-ol-hidrokloridot (12) 150 ml tömény hangyasavban oldunk, és az oldatot 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hangyasavat ezután vízsugárszivattyúval előidézett vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot jeges vízben felvesszük és nátrium-hidroxid-oldat/éter eleggyel elegyítjük. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A kapott nyersbázist (9,1 g, kitermelés 97%) kovasavgélllel töltött oszlopra visszük fel és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. 3,0 g bázist kapunk, amelyből 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel sőt képezünk. 2,3 g cím szerinti (11) hidrokloridot kapunk, kitermelés 24%, olvadáspont: $160-161^{\circ}\text{C}$.

12. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-6-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-propenil]-naft-2-ol-hidroklorid (13)

A cím szerinti (13) hidrokloridot (1RS,2RS)-6-(3-dimetil-amino-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-naft-2-ol-hidrokloridból [előállítás: lásd Chirality 6, 389 (1994)] az 1. példa 2. lépésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. Kitermelés 39%, olvadáspont: $207-208^{\circ}\text{C}$.

13. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(E)-(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-hex-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (14) és

(Z)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-hex-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (15)

(2RS)-3-Dimetil-amino-1-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propán-1-onból és 1-bróm-propánból kiindulva, az 1. példa 1. lépésénél ismertetett eljárással analóg módon, oldószerként étert alkalmazva (2RS,3SR)-1-dimetil-amino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-hexán-3-ol-hidrokloridot (16) állítunk elő (kitermelés 81%, olvadáspont: $131-132^{\circ}\text{C}$). 30 g (0,1 mol) (16) vegyületet az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist [28 g; (Z)/(E) izomerkeverékből áll] kovasavgélllel töltött oszlopra visszük fel. Diizopropil-éter és metanol 7:1 arányú eleggyel végzett eluálás után 7 g (E)-vegyület-bázist (14) és 17 g (Z)-vegyület-bázist (15) kapunk. A kapott bázisokat 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel hidrokloridokká alakítjuk.

(14) kitermelés 5,9 g (21%), olvadáspont: 154°C ;

(15) kitermelés 15,8 g (56%), olvadáspont: $110-112^{\circ}\text{C}$.

14. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(E)-(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-but-1-enil]-fenol-hidroklorid (17)

A 13. példa szerint előállított (14) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt desztillációval eltávolítjuk. Az ily módon kapott bázisból a 2. példában leírt módon képezzük a cím szerinti (17) hidrokloridot. Kitermelés 86%, olvadáspont: 214°C .

15. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(Z)-(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-but-1-enil]-fenol-hidroklorid (18)

A 13. példa szerint előállított (15) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt desztillációval eltávolítjuk. Az ily módon kapott bázisból a 2. példában leírt módon képezzük a cím szerinti (18) hidrokloridot. Kitermelés 86%, olvadáspont: $120-121^{\circ}\text{C}$.

16. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2-propil-but-3-enil]-dimetil-amin-hidroklorid (19)

(RS)-2-Dimetil-amino-metil-1-(3-metoxi-fenil)-pentán-1-onból és metil-jodidból kiindulva, az 1. példa 1. lépésénél megadott módon, oldószerként étert alkalmazva (2RS,3SR)-3-dimetil-amino-metil-2-(3-metoxi-fenil)-hexán-2-ol-hidrokloridot (20) állítunk elő, kitermelés 76%, olvadáspont: $137-138^{\circ}\text{C}$. 30 g (0,1 mol) (20) vegyületet az 5. példában leírt módon 300 ml hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist kovasavgélllel töltött oszlopra visszük fel és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. 24 g bázist kapunk, amelyből 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel sőt képezünk. 23,1 g cím szerinti hidrokloridot kapunk, kitermelés 74%, olvadáspont: $120-121^{\circ}\text{C}$.

17. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-vinil]-fenol-hidroklorid (21)

1. lépés

(1RS,2SR)-3-(3-Dimetil-amino-1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-fenol-hidroklorid (22)

(RS)-3-Dimetil-amino-1-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propán-1-onból és metil-jodidból kiindulva, az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, oldószerként étert alkalmazva (2RS,3SR)-4-dimetil-amino-2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-bután-2-ol-hidrokloridot (23) állítunk elő, kitermelés 46%, olvadáspont: 178–179 °C. A kapott (23) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. 23,7 g (0,1 mol) bázist a 2. példában leírt módon diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk. 18,5 g cím szerinti (22) hidrokloridot kapunk, kitermelés 71%, olvadáspont: 183–184 °C.

2. lépés

(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-vinil]-fenol-hidroklorid (21)

10 g (37 millimól), az 1. lépés szerint előállított (22) hidrokloridot 150 ml tömény hangyasavban oldunk, és az oldatot 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hangyasavat vízsugárszivattyúval előidézett vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot jeges vízben felvesszük, nátrium-hidroxid/éter eleggyel elegyítjük. A szerves fázis szárítása és az oldószer desztillációval történő eltávolítása után 9,1 g nyersbázist kapunk, amelyből acetonban tömény sósavval sót képezünk. 7,5 g cím szerinti (21) hidrokloridot kapunk, kitermelés 83%, olvadáspont: 228–230 °C.

18. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-2-metil-propenil]-fenol-hidroklorid (24)

1. lépés

(RS)-[3-(3-Metoxi-fenil)-2,4-dimetil-pent-3-enil]-dimetil-amin (25)

(RS)-1-Dimetil-amino-2,4-dimetil-pentán-3-onból és 1-bróm-3-metoxi-benzolból kiindulva, az 1. példa 1. lépésénél ismertetett eljárással analóg módon (2RS,3RS)-1-dimetil-amino-3-(3-metoxi-fenil)-2,4-dimetil-pentán-3-ol-hidrokloridot [(26), kitermelés 44%, olvadáspont: 180–181 °C] állítunk elő. 30 g (0,1 mol) (26) vegyületet az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. Világossárga viszkózus olaj alakjában 19 g cím szerinti (25) bázist kapunk, kitermelés 77%.

2. lépés

(RS)-3-[1-(2-Dimetil-amino-1-metil-etil)-2-metil-propenil]-fenol-hidroklorid (24)

Az 1. lépés szerint előállított bázisból a 2. példában leírt módon a cím szerinti (24) hidrokloridot 84%-os kitermeléssel állítjuk elő. Olvadáspont: 176–177 °C.

19. példa

(RS)-Dimetil-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-ciklopent-2-enil-metil]-amin-hidroklorid (27)

(RS)-2-Dimetil-amino-metil-ciklopentanont és 1-bróm-4-trifluor-metil-benzolt az 1. példa 1. lépésénél ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. 30 g kapott nyersbázist kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel. Etil-acetát és metanol 5:1 arányú eleggyel végzett eluálás után 11,6 g bázist kapunk, amelyből 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel történő reagáltatással sót képezünk. 12,0 g (1RS,2RS)-2-dimetil-amino-metil-1-(4-trifluor-metil-fenil)-ciklopentanol-hidrokloridot (28) kapunk, kitermelés 21%, olvadáspont: 213–214 °C.

32,4 g (0,1 mol) (28) hidrokloridot az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel. Az eluálást 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel végezzük el. A kapott bázisból (9,6 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel történő reagáltatással sót képezünk. 8,9 g cím szerinti hidrokloridot (27) kapunk, kitermelés 29%, olvadáspont: 219–220 °C.

20. példa

A (27) vegyület enantiomerjei:

(+)-(S)-dimetil-2-[4-(trifluor-metil-fenil)-ciklopent-2-enil-metil]-amin-hidroklorid (+27) és

(-)-(R)-dimetil-2-[4-(trifluor-metil-fenil)-ciklopent-2-enil-metil]-amin-hidroklorid (-27)

A (27) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. A racemátot királis HPLC-oszlopon szétválasztjuk. A kapott enantiomerekből acetonban tömény sósavval történő reagáltatással 244–246 °C-on olvadó hidrokloridokat képezünk. (+27): kitermelés 42%; $[\alpha]_D^{25} = +33,8^\circ$ (c=1,00, metanol); (-27): kitermelés 44%; $[\alpha]_D^{25} = -34,3^\circ$ (c=1,06, metanol).

21. példa

(RS)-2-(6-Dimetil-amino-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (29)

(RS)-2-Dimetil-amino-metil-ciklohexanonból és 1-bróm-2-metoxi-benzolból az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, oldószerként étert alkalmazva (1RS,2RS)-2-dimetil-amino-metil-1-(2-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridot (30) állítunk elő. Kitermelés 47%. A (30) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. 30,0 g (0,1 mol) bázist a 2. példában leírt módon diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk. 22,7 g (1RS,2RS)-2-(2-dimetil-amino-metil-1-hidroxi-ciklohexil)-fenol-hidrokloridot (31) kapunk, kitermelés 78%, olvadáspont: 168–170 °C.

28,6 g (0,1 mol) (31) vegyületet az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel

és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. A kapott bázisból (21 g) acetonban tömény sósavval só képezünk. 18,6 g cím szerinti (29) hidrokloridot kapunk, kitermelés 69%, olvadáspont: 168 °C.

22. példa

A (29) vegyület enantiomerjei:

(-)-(R)-2-(6-dimetil-amino-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (-29) és

(+)-(S)-2-(6-dimetil-amino-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (+29)

A (29) vegyületből a bázist diklór-metánban vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. A racemátot királis HPLC-oszlopon szétválasztjuk. A kapott enantiomereket acetonban tömény sósavval történő reagáltatással a 271–272 °C-on olvadó hidrokloridokká alakítjuk.

(+29): kitermelés 43%, $[\alpha]_D^{25} = +24,1^\circ$ (c=0,96, metanol);

(-29): kitermelés 44%, $[\alpha]_D^{25} = -23,5^\circ$ (c=0,94, metanol).

23. példa

(RS)-Dimetil-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-ciklohex-2-enil-metil]-amin-hidroklorid (32)

(RS)-2-Dimetil-amino-metil-ciklohexanon és 1-bróm-4-(trifluor-metil)-benzolt az 1. példa 1. lépésében ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. 30 g kapott nyersterméket kovasavgéllal töltött oszlopra viszünk fel, és az eluálást 5:1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végezzük el. A kapott bázist (18,9 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel végzett reagáltatással (1RS,2RS)-2-dimetil-amino-metil-1-(4-trifluor-metil-fenil)-ciklohexanol-hidrokloriddá (33) alakítjuk. Kitermelés 16,4 g, 37%, olvadáspont: 234 °C.

33,7 g (0,1 mol) (33) hidrokloridot az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel és 7:1 arányú diizopropil-éter/metanol eleggyel eluáljuk. A kapott bázist (12,3 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel végzett reagáltatással sóvá alakítjuk. 10,4 g cím szerinti (32) hidrokloridot kapunk, kitermelés 32,5%, olvadáspont: 205–206 °C.

24. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(RS)-Dimetil-[2-(2-metil-benzo[b]tiofen-4-il)-ciklohex-2-enil-metil]-amin-hidroklorid (34)

(RS)-2-Dimetil-amino-metil-ciklohexanon és 4-bróm-2-metil-benzo[b]tiofén az 1. példa 1. lépésében ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk, oldószerként étert és a reakció lejártszódását elősegítő reagensként 1,2-dibrom-etánt alkalmazva. 25 g kapott nyersterméket kovasavgéllal töltött oszlopra viszünk fel, és az eluálást 1:1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végezzük el. A kapott bázist (12,6 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel végzett reagáltatással (1RS,2RS)-2-dimetil-amino-metil-1-(2-metil-benzo[b]tiofén-4-il)-ciklohexanol-hidrokloriddá (35) alakítjuk. Kitermelés 10,4 g, 29%, olvadáspont: 204 °C.

34,0 g (0,1 mol) (35) hidrokloridot az 5. példában leírt módon 450 ml tömény hangyasavval reagáltatunk. A kapott nyersbázist (28,4 g) kovasavgéllal töltött oszlopra visszük fel, és az eluálást éterrel végezzük el. A kapott bázist (17,5 g) 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel történő reagáltatással sóvá alakítjuk. 15,2 g cím szerinti (34) hidrokloridot kapunk, kitermelés 54,8%, olvadáspont: 179–182 °C.

25. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(-)-(3S,6R)-3-(6-Dimetil-amino-metil-3-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (-36) és
(+)-(3R,6S)-3-(6-dimetil-amino-metil-3-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (+36)

1. lépés

(1RS,2RS,5SR)-2-Dimetil-amino-metil-1-(3-metoxi-fenil)-5-metil-ciklohexanol-hidroklorid (37)

95 ml (750 millimól) 1-bróm-3-metoxi-benzolt 425 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk, és az oldatot -75 °C-ra hűtjük. Ezután 750 millimól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot adunk hozzá, és az elegyet egy órán át -75 °C-on keverjük. Ezután 82 g (484 millimól) (2RS,5SR)-2-dimetil-amino-metil-5-metil-ciklohexanon (ezt a vegyületet 3-metil-ciklohexanonból, dimetil-amin-hidrokloridból és paraformaldehidből jégecetben állítjuk elő) 120 ml vízmentes tetrahidrofuranral képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni.

A reakcióelegyhez feldolgozás céljából 200 ml vizet csepegtetünk olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet 15 °C fölé ne emelkedjék. A fázisok szétválasztása után a vizes réteget 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 700 ml acetonban oldjuk, és trimetil-klór-szilán/víz elegyet adunk hozzá. A reakcióelegyből 4-5 °C-on 67 g cím szerinti hidroklorid (37) kristályosodik ki, kitermelés 48%, olvadáspont: 173–175 °C.

2. lépés

A (37) vegyület enantiomerjei:

(+)-(1R,2R,5S)-2-dimetil-amino-metil-1-(3-metoxi-fenil)-5-metil-ciklohexanol-hidroklorid (+37) és

(-)-(1S,2S,5R)-2-dimetil-amino-metil-1-(3-metoxi-fenil)-5-metil-ciklohexanol-hidroklorid (-37)

A (37) vegyületből a bázist diklór-metánban nátrium-hidroxiddal felszabadítjuk. Az oldat szárítása után a diklór-metánt vákuumban ledesztilláljuk. A racemátot királis HPLC-oszlopon szétválasztjuk. A kapott enantiomereket 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel végzett reagáltatással a 151–153 °C-on olvadó hidrokloridokká alakítjuk.

(+37): kitermelés 43%; $[\alpha]_D^{25} = +36,4^\circ$ (c=1,01, metanol);

(-37): kitermelés 44%; $[\alpha]_D^{25} = -37,7^\circ$ (c=1,01, metanol).

3. lépés

(-)-(1R,4S)-[2-(3-Metoxi-fenil)-4-metil-ciklohex-2-enil-metil]-dimetil-amin-hidroklorid (-38) és
(+)-(1S,4R)-[2-(3-metoxi-fenil)-4-metil-ciklohex-2-enil-metil]-dimetil-amin-hidroklorid (+38)

A 2. lépés szerint nyert (-37) és (+37) metoxivegyületeket az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon a cím szerinti (+38) és (-38) hidrokloriddá alakítjuk. Kitermelés 87%, olvadáspont: 122–123 °C.

4. lépés

(-)-(3S,6R)-3-(6-Dimetil-amino-metil-3-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (-36) és
(+)-(3R,6S)-3-(6-dimetil-amino-metil-3-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (+36)

A 3. lépés szerint nyert bázisokat a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatjuk, majd 2-butanonban trimetil-klór-szilán/víz eleggyel végzett reagáltatással sót képezünk. A cím szerinti (-36) és (+36) hidrokloridokat 79%-os kitermeléssel nyerjük, olvadáspont: 131–133 °C.

(-36): $[\alpha]_D^{25} = -75,5^\circ$ (c=0,96, metanol);

(+36): $[\alpha]_D^{25} = +77,7^\circ$ (c=1,08, metanol).

26. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(-)-(S)-3-(6-Dimetil-amino-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (-39)

28,8 g (0,1 mol) (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetil-amino-metil-1-hidroxi-ciklohexil)-fenol-hidrokloridot 450 ml tömény hangyasavban oldunk és 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hangyasavat vízsugárszivattyúval előidézett vákuumban ledesztilláljuk. A maradékból a bázist diklór-metánban vizes nátrium-karbonát-oldattal felszabadítjuk, majd acetonban tömény sósavval történő reagáltatással sóvá alakítjuk. 21,8 g cím szerinti (-39) hidrokloridot kapunk, kitermelés 81,4%, olvadáspont: 216–217 °C.

(-39): $[\alpha]_D^{25} = -96,6^\circ$ (c=1,04, metanol).

27. példa (nem képezi az igénypontok tárgyát)

(+)-(R)-3-(6-Dimetil-amino-metil-ciklohex-1-enil)-fenol-hidroklorid (+39)

28,8 g (0,1 mol) (-)-(1S,2S)-3-(2-dimetil-amino-metil-1-hidroxi-ciklohexil)-fenol-hidrokloridból a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 21,8 g cím szerinti (+39) hidrokloridot állítunk elő, kitermelés 81,4%, olvadáspont: 216–217 °C.

(+39): $[\alpha]_D^{25} = +89,0^\circ$ (c=0,99, metanol).

Farmakológiai vizsgálatok

Analgetikus hatás mérése rángatódzótesztrel, egéren

Az analgetikus hatékonyságot egéren, fenil-kinon által előidézett rángatódzóteszten, Hendershot I. C., Forsaith J. által módosított eljárással [J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237–240 (1959)] határozzuk meg. A teszthez 25–30 g testtömegű him NMRI-egereket alkalmazunk. Az állatokat dózisonként tízes csoportokban alkalmazzuk. Az állatokba előbb a tesztvegyületet

iv. befecskendezzük, majd 10 perc múlva egerenként 0,3 ml 0,02%-os vizes fenil-kinon-oldatot ip. befecskendezünk (fenil-benzo-kinon, gyártó cég: Sigma, Deisenhofen; az oldatot 5% etanol hozzáadása mellett készítjük el, és 45 °C-on vízfürdőn tároljuk). Az állatokat egyesével megfigyelőketrecekbe helyezzük. A fájdalom által kiváltott nyújtómozgások számát (ún. „rángatódzóreakció”=a test mozgása, a hátsó végtagok rángatódása közben) a fenil-kinon beadása után 5–20 perc elteltével nyomóbillentyűs számláló segítségével megszámoljuk.

A rángatódzóreakciónak a tesztvegyülettel nem kezelt „kontrollcsoporttal” való összehasonlításakor mért dóziszfüggő csökkenéséből az ED₅₀-értékeket regressziós analízissel (kiértékelőprogram: Martens EDV Service Eckental) számítjuk ki.

Valamennyi találmányunk szerinti vizsgált vegyület a tramadolénál erősebb kifejezett analgetikus hatást mutat.

Az eredményeket az alábbi 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Fájdalomcsillapítás vizsgálata „rángatódzó”-tesztrel egéren

Tesztvegyület példa sorszáma	ED ₅₀ (mg/kg)
2	1,37
3 (+)-enantiomer	2,25
3 (-)-enantiomer	0,98
4	1,64
12	0,97
13	2,96
15	1,33
18	2,07
20 (+)-enantiomer	1,40
22 (-)-enantiomer	2,12
24	1,35
25 (-)-enantiomer	0,90
26 (-)-enantiomer	1,04
27 (+)-enantiomer	1,60
Referens anyag: Tramadol	3,68

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amin-vegyületek

[mely képletben

R¹ és R² együtt -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂-CHR⁷- vagy -CH₂-CHR⁷-CH₂- csoportot képez;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, tri-

fluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, és

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

azzal a feltétellel, hogy R^4 , R^5 és R^6 közül kettő hidrogénatomot jelent,

R^7 jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klór- vagy fluoratom;

R^8 jelentése $-CO-C_6H_4-R^{11}$;

R^{11} jelentése orto-helyzetben levő $-OC(O)-C_{1-3}$ -alkil-csoport, vagy meta- vagy para-helyzetben levő $-CH_2-N(R^{15})_2$ csoport, ahol

R^{15} 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel, vagy a két R^{15} csoport a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 4-morfolinocsoportot képez]

bázisok és/vagy gyógyászatiilag alkalmas sóik alakjában, enantiomerek vagy racemátok formájában.

2. Az 1. igénypont szerinti dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületek,

mely képletben

R^1 és R^2 együtt $-(CH_2)_{2-4}-$ vagy $-(CH_2)_2-CHR^7$ csoportot képez;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, trifluor-metil-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$ csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, és

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom, fluoratom vagy $-OR^8$;

azzal a feltétellel, hogy R^4 , R^5 és R^6 közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel; és

R^7 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületek,

mely képletben

R^1 és R^2 együtt $-(CH_2)_{2-3}-$ vagy $-(CH_2)_2-CHR^7$ csoportot képez;

R^3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, és

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy R^4 , R^5 és R^6 közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel.

4. Eljárás az (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületek előállítására

[mely képletben

R^1 és R^2 együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7-$ vagy $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom vagy fluoratom;

R^5 jelentése hidrogénatom, és

5 R^6 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, klóratom vagy fluoratom;

azzal a feltétellel, hogy R^4 , R^5 és R^6 közül két szimbólum hidrogénatomot képvisel;

10 R^7 jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom],

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű beta-dimetil-amino-ketont egy (III) általános képletű szerves fémvegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z jelentése MgCl, MgBr, MgJ vagy Li), majd a kapott (IV) általános képletű tercier alkoholt dehidratáljuk.

5. Eljárás az (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületek előállítására

[mely képletben

R^1 és R^2 együtt $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ vagy $-CH_2-CHR^7-CH_2-$ csoportot képez;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkil-csoport;

25 R^4 és R^6 közül az egyik hidroxilcsoportot és R^4 , R^5 és R^6 közül kettő hidrogénatomot képvisel;

R^7 jelentése 1–8 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom];

30 azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 és R^6 közül az egyik metoxi-csoportot és R^4 , R^5 és R^6 közül kettő hidrogénatomot képvisel, diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk, vagy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 és R^6 közül az egyik benzil-oxi-csoportot és R^4 , R^5 és R^6 közül kettő hidrogénatomot képvisel, redukív debenzilezésnek vetünk alá.

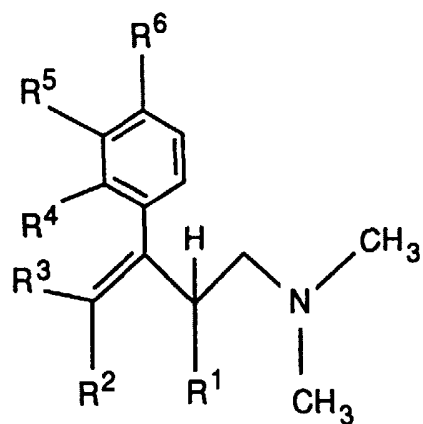
6. Gyógyszer, amely hatóanyagként legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületet tartalmaz bázis és/vagy gyógyászatiilag alkalmas sója alakjában, enantiomer vagy racemát formájában.

7. Fájdalomcsillapító gyógyszer, amely hatóanyagként legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyületet tartalmaz bázis és/vagy gyógyászatiilag alkalmas sója alakjában, enantiomer vagy racemát formájában.

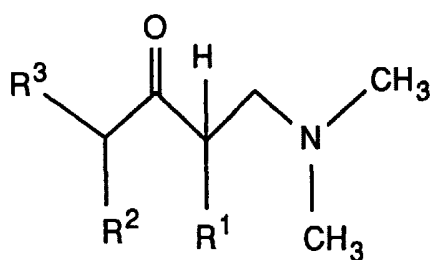
45 8. Legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyület felhasználása bázis és/vagy gyógyászatiilag alkalmas sója alakjában, enantiomer vagy racemát formájában, gyógyszer előállítására.

50 9. Legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű dimetil-(3-aril-but-3-enil)-amin-vegyület felhasználása bázis és/vagy gyógyászatiilag alkalmas sója alakjában, enantiomer vagy racemát formájában, fájdalomcsillapító gyógyszer előállítására.

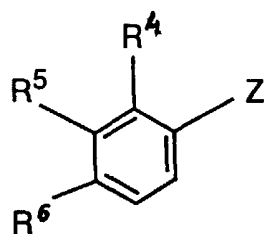
55



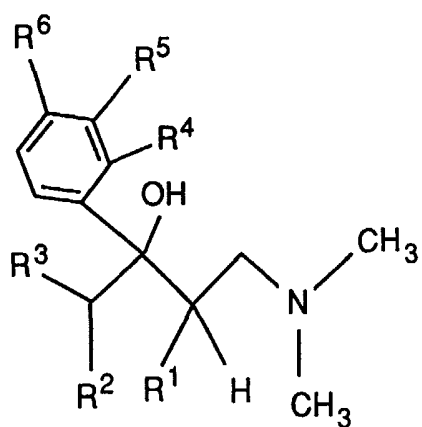
(I)



(II)



(III)



(IV)