

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

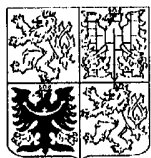
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

759-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19609847**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	211/27
C 07 C	211/29
C 07 C	217/62
C 07 C	271/00

(71) Přihlášovatel:

GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;

(72) Původce:

Buschmann Helmut Heinrich Dr., Aachen,
DE;

Strassburger Wolfgang Werner Alfred Prof.
Dr., Würselen, DE;

Friderichs Elmar Josef Dr., Stolberg, DE;

Koegel Babette-Yvonne Dr.,
Langerwehe-Hamisch, DE;

(74) Zástupce:

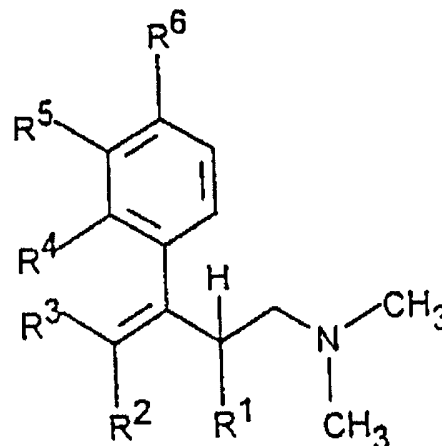
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoslouče-
niny, způsob jejich výroby a jejich použi-
tí v léčivech**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových dimethyl-/3-aryl-but-3-enyl/-aminosloučenin obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popisné části, způsobu jejich výroby, jakož i použití těchto sloučenin v léčivech, obzvláště pro ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů.



č.j.	0 1 9 3 3 6
DOŠLO	1 2. III. 97
UŘAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ	
Příl.	

Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny, způsob jejich výroby a jejich použití v léčivech

Oblast techniky

Vynález se týká nových dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin, způsobu jejich výroby, jakož i použití těchto sloučenin v léčivech.

Dosavadní stav techniky

Ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů má v medicíně veliký význam. Toto se odráží ve velikém počtu zveřejnění. V současné době existuje celosvětová potřeba přídatné, ne výlučně opoidní, ale dobře účinné terapie bolestivých stavů. Velká poptávka po ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů, které by bylo cílově orientované a pro pacienty zasloužené, přičemž pod tím se rozumí úspěšné a ke spokojenosti pacientů vedoucí ošetření, je dokumentována ve velkém počtu vědeckých prací, které se v poslední době objevily v oblasti užívaných analgetik, jakož i v oblasti základního výzkumu pro noci-
cepci.

Opioidy se používají již mnoho let jako analgetika pro aplikaci při bolestech, ačkoliv vyvolávají řadu vedlejších účinků, například žádostivost a závislost, dýchací potíže, gastro-intestinální inhibiční účinek a zácpu. Mohou se tedy podávat po delší časové období nebo ve větších dávkách pouze

za zvláštních bezpečnostních opatření, jako jsou speciální předpisy (Goodman, Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Pergaman Press, New York (1990)).

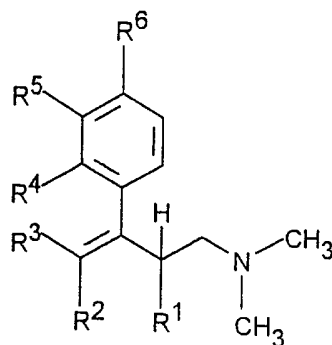
Tramadolhydrochlorid - hydrochlorid (1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanolu - zaujímá mezi centrálně účinnými analgetiky zvláštní postavení, neboť tato účinná látka silně potlačuje bolest bez vedlejších účinků, známých pro opioidy (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)) . Tramadol je racemát a sestává ze stejných množství (+)- a (-)-enantiomeru. In vivo tvoří účinná látka metabolit O-desmethyl-tramadol, který se rovněž vyskytuje jako směs enantiomerů. Pokusy ukázaly, že jak enantiomery tramadolu, tak také enantiomery metabolitu tramadolu se účastní analgetického působení (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu je objevení analgeticky účinných substancí, které by byly vhodné k aplikaci při silných bolestech, bez toho, že by vyvolávaly vedlejší účinky, typické pro opioidy. Kromě toho by neměly mít hledané substance vedlejší účinky, které se v mnoha případech vyskytují při aplikaci tramadolu, například nevolnost a zvracení.

Bylo zjištěno, že vysoké požadavky, kladené na požadované látky, splňují určité dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminy. Tyto substance se vyznačují výrazným analgetickým účinkem, který je ve srovnání s tramadolem výrazně zesílený.

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou dimethyl-
-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R² značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R³ a R⁴ společně značí skupinu -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂-CHR⁷ nebo -CH₂-CHR⁷-CH₂-,

R⁵ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,

R⁶ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR⁸,

R⁷ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluor-

methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(R^9)-O-$ nebo $-CH=C(R^9)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$ s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

R^8 značí CO-alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkylu, $PO(O\text{-alkyl})_2$ -skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, skupinu $CO-C_6H_4-R^{11}$, $CO(O\text{-alkyl})$ -skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkylu, skupinu $CO-CHR^{12}-NHR^{13}$, skupinu

$\text{CO-NH-C}_6\text{H}_3\text{-(R}^{14})_2$ nebo nesubstituovanou nebo substituovanou pyridylovou, thienylovou, thiazolylovou nebo fenylovou skupinu,

R^9 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^{11} značí OC(O) -alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkyly v ortho-poloze nebo skupinu $\text{CH}_2\text{-N-(R}^{15})_2$ v meta- nebo para-poloze, přičemž

R^{15} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo oba zbytky R^{15} tvoří společně s dusíkem 4-morfolinový zbytek,

R^{12} a R^{13} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nebo R^{12} a R^{13} značí společně skupinu $\text{-(CH}_2\text{)}_{3-8}\text{-}$ a

R^{14} značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, O-arylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru, s tím opatřením, že oba zbytky R^{14} jsou stejné nebo různé,

ve formě svých basí a/nebo solí s fyziologicky neškodnými

kyselinami,

jako enantiomery nebo racemáty, s tím opatřením, že je vyloučen racemát sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_3-$, R^3 , R^4 a R^6 značí vodíkový atom a R^5 značí skupinu OCH_3 .

Výhodné jsou dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo

R^+ a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$ nebo $-(CH_2)_2-CHR^7$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,

R^5 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu,

trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru
nebo skupinu OR^8 ,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí
vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(R^9)-O-$ nebo
 $-CH=C(R^9)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$
s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž R^8 , R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými
atomy, trifluormethylovou skupinu nebo atom
chloru nebo fluoru.

Obzvláště vhodné jsou dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-
-aminosloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

R^1 značí methylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylo-
vou skupinu, nebo

R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-3}$ nebo
 $-(CH_2)_2-CHR^7$,

R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou
skupinu,

R^4 značí vodíkový atom nebo hydroxyskupinu,

R^5 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, difluormethylovou skupinu nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(CH_3)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OH)=CH-$, s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom, přičemž

R^8 značí skupinu $CO-C_6H_4-R^{11}$, přičemž

R^{11} značí $OC(O)$ -alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkyly v orto-poloze.

Obzvláště výhodné jsou dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí methylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu, nebo

R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-3}$ nebo $-(CH_2)_2-CH(CH_3)$,

R^3 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^4 značí vodíkový atom,

R^5 značí hydroxyskupinu nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom,

příčemž

R^8 značí skupinu $CO-C_6H_4-R^{11}$, příčemž

R^{11} značí $OC(O)$ -methylovou skupinu
v orto-poloze.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R^+ a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$
nebo $-CH_2-CHR^7-CH_2-$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru

nebo chloru,

R^5 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru nebo chloru a

R^6 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru nebo chloru,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^9)-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^9)-\text{S}-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OR}^{10})=\text{CH}-$ s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

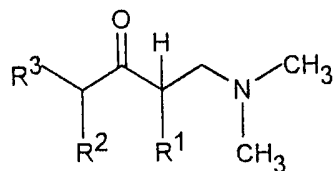
R^9 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s

1 až 4 uhlíkovými atomy a

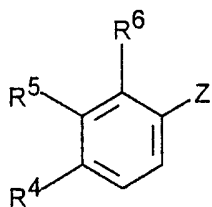
R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

s tím opatřením, že jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_3-$, R^3 , R^4 a R^6 značí vodíkový atom a R^5 značí skupinu OCH_3 ,

jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat β -dimethylaminoketon obecného vzorce II



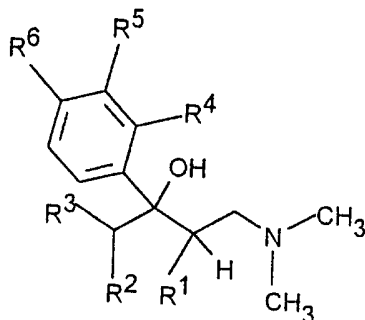
ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam, s organokovovou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

Z značí $MgCl$, $MgBr$, MgJ nebo Li ,

na terciární alkohol obecného vzorce IV



ve kterém mají R¹ až R⁶ výše uvedený význam,

který se potom dehydratuje na sloučeninu obecného vzorce I.

Reakce β -dimethylaminoketonu s Grignardovou sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém značí Z MgCl, MgBr nebo MgJ, nebo s lithiorganickou sloučeninou obecného vzorce III, se může provádět v alifatickém etheru, například diethyletheru a/nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí -70 °C až 60 °C. Reakce s Grignardovou sloučeninou může probíhat s nebo bez přídavku doprovodného činidla, výhodně 1,2-dibromethanu. Lithiorganické sloučeniny obecného vzorce III se dají získat reakcí sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém značí Z chlor, brom nebo jod například s roztokem n-butyllithia v hexanu výměnou lithia za halogen.

Získané terciární alkoholy obecného vzorce IV se dají dehydratovat kyselinami, obzvláště kyselinou mravenčí nebo kyselinou chlorovodíkovou, při teplotě v rozmezí 0 °C až 100 °C.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R^+ a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ nebo $-CH_2-CHR^7-CH_2-$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

jeden ze zbytků R^4 , R^5 a R^6 značí hydroxylovou skupinu a oba ostatní značí vodíkový atom,

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, tri-fluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve které jeden ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí skupinu $O-CH_3$ a ostatní dva zbytky značí vodíkový atom, s diisobutylaluminiumhydridem, nebo se reduktivně debenzyluje sloučenina obecného vzorce I, ve které jeden ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí O-benzylovou skupinu a ostatní dva zbytky značí vodíkový atom.

Reakce dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny s diisobutylaluminiumhydridem se obvykle provádí v aromatickém uhlovodíku, například toluenu, při teplotě v rozmezí

60 °C až 130 °C (Synthesis 1975, 617 ; DE 24 09 990 ; DE 24 09 991 ; Chem. Abstr. 84, 59862 (1974)).

Reduktivní debenzylace sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterém jeden ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí O-benzylovou skupinu, se dá provádět za přítomnosti platiny nebo palladia na nosiči, například aktivním uhlí, za přítomnosti vodíku v rozpouštědle, jako je například kyselina octová nebo alkylalkohol s 1 až 4 uhlíkovými atomy, za tlaku v rozmezí 0,1 až 10,0 MPa a při teplotě v rozmezí 20 °C až 100 °C .

Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I , ve kterých jeden nebo více substituentů na aromátu R^4 , R^5 a R^6 značí skupinu OR^8 , přičemž tato skupina OR^8 značí fosfátovou skupinu, karbonátovou skupinu, karbamátovou skupinu, karboxylátovou skupinu, aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu, se dají získat z odpovídající dimethyl-[3-(hydroxy-fenyl)-but-3-enyl]-aminosloučeniny obecného vzorce I , ve kterém R^4 , R^5 a/nebo R^6 značí hydroxylovou skupinu, ve formě soli s alkalickým kovem reakcí s dialkylchlorfosfátem, s alkylchlorformiátem, s arylisokyanátem nebo heteroarylisokyanátem, s chloridem karboxylové kyseliny, s arylhalogenidem nebo s heteroarylhalogenidem. Tyto reakce se obvykle provádějí v rozpouštědle, jako je například toluen, dichlormethan, diethylether a/nebo tetrahydrofuran při teplotě v rozmezí -15 °C až 110 °C (Drugs of the Future 16, 443 (1991) ; J. Med. Chem. 30, 2008 (1989) a 32, 2503 (1989) ; J. Org. Chem. 43, 4797 (1978) ; Tetrahedron Lett. 1977, 1571 ; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)). Reakce s arylhalogenidy nebo heteroarylhalogenidy se provádějí za přídavku práškovité mědi a/nebo halogenidu měďného jako katalysátoru.

Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I , ve kterých skupina OR^8 značí α -aminokarboxylátovou skupinu, je možno získat reakcí odpovídající dimethyl-[3-(hydroxy-fenyl)-but-3-enyl]-aminosloučeniny obecného vzorce I , ve kterém R^4 , R^5 a/nebo R^6 značí hydroxylovou skupinu, s odpovídající 2-t-butoxykarbonylamino-karboxylovou kyselinou za použití triethylaminu a kopulačních reagentů, jako je benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinfosfoniumhexafluorofosfát, v rozpouštědle, jako je například dichlormethan.

Sloučeniny obecného vzorce I se dají za použití fyziologicky přijatelných kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina mandlová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina glutamová a/nebo kyselina asparagová, převést o sobě známým způsobem na své soli. výhodně se tvorba solí provádí v rozpouštědle, například diethyletheru, diisopropyletheru, alkylesterech kyseliny octové, acetonu a/nebo 2-butanonu. Pro výrobu hydrochloridů je kromě toho vhodný trimethylchlorsilan ve vodném roztoku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají výborné analgetické účinky a jsou toxikologicky neškodné, takže jsou vhodné jako farmaceutické účinné látky v léčivech.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je tedy použití dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin obecného vzorce I jako účinných látek v léčivech, výhodně v léčivech pro ošetření bolestí.

Léčiva podle předloženého vynálezu obsahují vedle alespoň jedné dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I nosné materiály, plnidla, rozpouštědla, zředovací činidla, barviva a/nebo pojiva. Volba pomocných látek, jakož i jejich použité množství závisí na tom, zda se má léšivo aplikovat orálně, intravenosně, intraperitoneálně, intramuskulárně, intranasálně nebo místně, například na infekce na kůži, sliznice a do očí.

Pro orální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, kapek, šťáv a sirupů, pro parenterální, topickou a inhalativní aplikaci jsou vhodné roztoky, suspence, lehce rekonstituovatelné suché přípravky, jakož i spreje. Sloučeniny obecného vzorce I v depotu v rozpuštěné formě nebo v náplastech, popřípadě za přídavku prostředků podporujících penetraci kůží, jsou vhodné ve formě perkutánních aplikačních přípravků. Orální nebo perkutánně použitelné formy přípravků mohou sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu uvolňovat protrahovaně.

Množství účinné látky, aplikované na pacienta, se pohybuje v závislosti na hmotnosti pacienta, na druhu aplikace, na indikaci a na tíži onemocnění. Obvykle se aplikuje 10 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti alespoň jedné dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I .

Příklady provedení vynálezu

Výroba sloučenin podle předloženého vynálezu

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

Chromatografické zkoušky na tenké vrstvě se provádějí na hotových HPTLC-deskách, silikagel 60 F 254, firmy E. Merck, Darmstadt.

Dělení racemátů se provádí na sloupci Ciracel OD firmy Daicel Chemical Industries LTD.

Poměry ve směsi pohyblivých fází pro všechny uváděné chromatografické zkoušky jsou vždy udávány jako objem/objem .

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid (Z)-(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu (1)

1. stupeň

Hydrochlorid (2RS,3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pentan-3-olu (2)

27,0 g (1,11 mol) hořčíkových hoblin se míchá ve 150 ml tetrahydrofuranu a přikape se 207,6 g (1,11 mol) 1-brom-3-methoxy-benzenu, rozpuštěného ve 400 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se po dobu jedné hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se zchladí na teplotu 5 °C až 10 °C . Při této teplotě se přikape 128,30 g (0,89 mol) (RS)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-onu,

rozpuštěných ve 400 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se nechá stát a potom se znovu ochladí na teplotu v rozmezí 5 °C až 10 °C . Po přidavku 300 ml roztoku chloridu amonného o koncentraci 20 % hmotnostních se směs zředí 400 ml diethyletheru, po oddělení fází se vodná fáze extrahuje dvakrát diethyletherem, spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se destilativně odstraní. Získaný zbytek se vyjme do 3,2 l 2-butanonu a smísí se se 120,60 g (1,11 mol) trimethylchlorsilanu a 20 ml vody. Získá se takto 121,5 g hydrochloridu (2) (38 % teorie) s teplotou tání 198 - 199 °C .

2. stupeň

Hydrochlorid (Z)-(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu (1)

200 g (0,69 mol) hydrochloridu (2) se rozpustí v 1000 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a nechá se stát při teplotě místnosti. Kyselina chlorovodíková se potom ve vakuu destilativně odstraní a získaný zbytek se rozpustí v jednom litru ledové vody a hodnota pH se upraví pomocí 10 M hydroxidu sodného na 13 . po extrakci diethyletherem, vysušení organické fáze a destilativním odstranění rozpouštědla se získá 162 g surového produktu, který se vyčistí krystalisací. Získá se takto 79 g (42 % teorie) hydrochloridu (1) s teplotou tání 169 - 170 °C .

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid (Z)-(RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methylethyl)-propenyl]-fenolu (3)

K 1,6 l 20% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu se při teplotě místnosti přikape 182 g (Z)--(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu, rozpuštěných ve 360 ml toluenu, načež se reakční směs zahřívá po dobu 11 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu 0 °C se za chlazení přikape 450 ml ethylalkoholu, načež se míchá po dobu 15 minut a zředí se 1 l toluenu. po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se vysrážený hydroxid hlinitý odsaje a z organické fáze serozpouštědlo destilativně odstraní. Získá se takto 167 g (97,6 % teorie) surové base, která se rozpustí v 1,67 l acetonu a smísí se se 65 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Krystalisací se získá 152 g (76 % teorie) hydrochloridu (3) s teplotou tání 161 - 162 °C .

P ř í k l a d 3

Enantiomery (3) :

Hydrochlorid (+)-(Z)-(S)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (+3)

a

hydrochlorid (-)-(Z)-(R)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (-3)

Z hydrochloridu (3) , získaného podle příkladu 2 , se uvolní base pomocí směsi dichlormethanu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení roztoku se dichlormethan ve vakuu oddestiluje a racemát se potom dělí na

chirálním HPLC-sloupci. Ze získaných enantiomerů se reakcí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v acetonu izolují hydrochloridy s teplotou tání 166 - 167 °C .

(+3) : výtěžek : 42 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = +3,6^{\circ}$ (c = 1,04; methanol)

(-3) : výtěžek : 44 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = -3,6^{\circ}$ (c = 1,04; methanol)

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid 3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenylesteru kyseliny (Z)-(RS)-2-acetoxy-benzoové

Z hydrochloridu (3) , získaného podle příkladu 2 , se uvolní base pomocí směsi dichlormethanu a vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, načež se po vysušení roztoku dichlormethan ve vakuu oddestiluje. 0,67 g (3,0 mmol) získané base se rozpustí v 7 ml vysušeného dichlormethanu a při teplotě místnosti se smísí s 0,6 g (3,24 mmol) 2-acetyl-benzoylchloridu, rozpuštěných ve 3 ml vysušeného dichlormethanu. Po dvacetihodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs smísí se 20 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vodná fáze se dvakrát extrahuje 10 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Po destilativním odstranění rozpouštědla se získá 1,1 g surové směsi, která se nanese na sloupec, naplněný silikagelem. Po eluci diethyletherem se získá 0,68 g base, ze které se získá za použití systému trimethylchlorsilan/voda v diethyletheru 0,68 g (54 %

teorie) hydrochloridu (4) s teplotou tání 86 - 88 °C .

P ř í k l a d 5

Hydrochlorid (E)-(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu

75 g (0,26 mol) hydrochlorid (2RS,3RS)-1-dimethyl-amino-3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-pentan-3-olu (1) z příkladu 1 (stupeň 1) se rozpustí v jednom litru koncentrované kyseliny mravenčí a roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se kyselina mravenčí oddestiluje za vakua vodní vývěvy, získaný zbytek se vyjme do ledové vody a smísí se se směsí hydroxidu sodného a diethyletheru. Po vysušení organické fáze a destilativním odstranění rozpouštědla se získá 60 g 98 % teorie) surové base [(Z)-isomer (2) : (E)-isomer (5) = 6 : 4]. Surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem. Po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) se získá 20 g base, ze které se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu získá 18,4 g (26 % teorie) hydrochloridu (5) s teplotou tání 139 - 140 °C .

P ř í k l a d 6

Hydrochlorid (E)-(RS)¹-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (6)

Z hydrochloridu (5) , vyrobeného podle příkladu 5 , se pomocí směsi dichlormethanu a hydroxidu sodného uvolní base a po vysušení roztoku se dichlormethan destilativně odstra-

ní. Ze získané base se za podmínek, uvedených v příkladě 2, získá hydrochlorid (6) ve výtěžku 73 % teorie a s teplotou tání 80 °C.

P ř í k l a d 7

Enantiomery (6) :

Hydrochlorid (+)-(E)-(R)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (+6)

a

hydrochlorid (-)-(E)-(S)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (-6)

Z hydrochloridu (6), vyrobeného podle příkladu 6, se pomocí směsi dichlormethanu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného uvolní base a po vysušení roztoku se dichlormethan destilativně ve vakuu odstraní. Racemát se potom dělí na chirálním HPLC-sloupci. Ze získaných enantiomerů se potom reakcí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v acetonu izolují hydrochloridy s teplotou tání 154 až 155 °C.

(+6) : výtěžek : 42 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = +36,3^{\circ}$ (c = 0,96; methanol)

(-6) : výtěžek : 44 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = -33,7^{\circ}$ (c = 1,07; methanol)

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid (Z)-(RS)-4-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (7)

1. Stupeň :

Hydrochlorid (Z)-(RS)-3-[4-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu (8)

Když se vychází z (RS)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-onu a 1-brom-4-methoxy-benzenu, získá se za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) , hydrochlorid (2RS, 3RS)-1-dimethylamino-3-(4-methoxy-fenyl)-2-methyl-pentan-3-olu ve výtěžku 44 % s teplotou tání 188 - 189 °C , který se převede za podmínek, uvedených v příkladě 1 (2. stupeň) s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hydrochlorid (Z)-(RS)-3-[4-methoxy-fenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylaminu (8) . Sloučenina (8) se získá jako světle žlutá olejovitá látka ve výtěžku 46 % .

2. Stupeň :

Hydrochlorid (Z)-(RS)-4-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-fenolu (7)

Z base, získané podle stupně 1 , se za podmínek, uvedených v příkladě 2 , získá hydrochlorid (7) ve výtěžku 79 % teorie s teplotou tání 203 °C .

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid (Z)-(R,S)-dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)-aminu (9)

Když se vychází z (RS)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-onu a 3-brom-toluenu, získá se za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň), hydrochlorid (2RS, 3RS)-1-dimethylamin-2-methyl-3-(m-tolyl)-pentan-3-olu ve výtěžku 24 % s teplotou tání 154 - 155 °C, který se převede za podmínek, uvedených v příkladě 1 (2. stupeň), s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hydrochlorid (Z)-(RS)-dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)-aminu (9). Sloučenina (9) se získá 36 % (vztaženo na použitý alkohol) s teplotou tání 172 °C.

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid (E)-(R,S)-dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)-aminu (10)

Když se vychází z hydrochloridu (2RS, 3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(m-tolyl)-pentan-3-olu, vyrobeného podle příkladu 9, tak se za podmínek, uvedených v příkladě 5, získá hydrochlorid (10) ve výtěžku 36 % s teplotou tání 153 °C.

P ř í k l a d 11

Hydrochlorid (Z)-(RS)-[3-(3-difluormethyl-fenyl)-2-methyl-pent-3-ethyl]-dimethylaminu (11)

1. Stupeň :

Hydrochlorid (2RS,3RS)-3-(3-difluormethyl-fenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-olu (12)

7,0 g (34 mmol) 1-brom-3-difluormethyl-benzenu, vyrobeného z 3-brombenzaldehydu a diethylaminosíratrifluoridu podle Org. React. 35, 513 (1988) , se rozpustí ve 110 ml vysušeného tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu -75°C . Po přidavku 34 mmol 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -75°C , načež se přikape 4,8 g (34 mmol) (2RS)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-onu, rozpuštěných v 15 ml vysušeného tetrahydrofuranu. V průběhu 2,5 hodin se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti.

Pro zpracování se za chlazení ledovou lázní přikape 65 ml 5% kyseliny chlorovodíkové tak, aby vnitřní teplota nepřestoupila 15°C . Po oddělení fází se organická fáze extrahuje 40 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a spojené vodné fáze se dvakrát promyje 50 ml diethyletheru. Pro uvolnění base se potom smísí s koncentrovaným hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Tímto způsobem se získá 7,8 g surového produktu, který se nanese na sloupec, naplněný silikagelem. Po eluci směsí ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu (1 : 1) se získá 4,89 g base, ze které se získá za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu 4,6 g (44 % teorie) hydrochloridu (12) s teplotou tání $194 - 195^{\circ}\text{C}$.

2. Stupeň :

Hydrochlorid (Z)-(RS)-[3-(3-difluormethyl-fenyl)-2-methyl-pent-3-ethyl]-dimethylaminu (11)

10 g (32 mmol) hydrochloridu (2RS,3RS)-3-(3-difluormethyl-fenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-olu (12) ze stupně 1 se rozpustí ve 150 ml koncentrované kyseliny mravenčí a míchá se po dobu dvou hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se kyselina mravenčí oddestiluje za vakua vodní vývěvy, získaný zbytek se vyjme do ledové vody a smísí se se směsí hydroxidu sodného a diethyletheru. Po vysušení organické fáze a destilativním odstranění rozpouštědla se získá 9,1 g (97 % teorie) surové base, která se nanese na sloupec, naplněný silikagelem. Po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) se získá 3,0 g base, ze které se získá za použití systému trimethyl-chlorsilan/voda ve 2-butanonu 2,3 g (24 % teorie) hydrochloridu (11) s teplotou tání 160 - 161 °C .

P ř í k l a d 12

Hydrochlorid (Z)-(RS)-6-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-naft-2-olu

Z hydrochloridu (1RS, 2RS)-6-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-naft-2-olu, vyrobeného podle Chirality 6, 389 (1994) , se za podmínek, uvedených v příkladě 1 (2. stupeň) , získá hydrochlorid (13) ve 39% výťažku s teplotou tání 207 - 208 °C .

P ř í k l a d 13

Hydrochlorid (E)-(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-hex-3-enyl]-dimethylamin (14)

a

hydrochlorid (Z)-(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-hex-3-enyl]-dimethylamin (15)

Když se vychází z (2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-propan-1-onu a 1-brom-propanu, tak se za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) za použití diethyletheru jako rozpouštědla, získá hydrochlorid (2RS, 3SR)-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-2-methyl-hexan-3-olu (16) ve výtěžku 81 % teorie a s teplotou tání 131 - 132 °C . 30 g (0,1 mol) sloučeniny (16) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Tímto způsobem získaná surová base (28 g), sestávající ze směsi isomerů (Z)/(E) , se nanese na sloupec naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) se získá 7 g base (E)-sloučeniny (14) a 17 g base (Z)-sloučeniny (15). Tyto base se převedou pomocí systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu na hydrochloridy.

(14) Výtěžek : 5,9 g (21 % teorie)
teplota tání : 154 °C

(15) Výtěžek : 15,8 g (56 % teorie)
teplota tání : 110 - 112 °C .

P ř í k l a d 14

Hydrochlorid (E)-(RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-but-1-enyl]-fenolu (17)

Ze sloučeniny (14) , vyrobené podle příkladu 13 , se pomocí dichlormethanu a hydroxidu sodného uvolní base a po vysušení roztoku se dichlormethan destilativně odstraní. Z takto získané base se za podmínek, uvedených v příkladě 2, získá hydrochlorid (17) ve výtěžku 86 % teorie a s teplotou tání 214 °C .

P ř í k l a d 15

Hydrochlorid (Z)-(RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-but-1-enyl]-fenolu (18)

Ze sloučeniny (15) , vyrobené podle příkladu 13 , se pomocí dichlormethanu a hydroxidu sodného uvolní base a po vysušení roztoku se dichlormethan destilativně odstraní. Z takto získané base se za podmínek, uvedených v příkladě 2 , získá hydrochlorid (18) ve výtěžku 86 % teorie a s teplotou tání 120 - 121 °C .

P ř í k l a d 16

Hydrochlorid (RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2-propyl-but-3-enyl]-dimethylaminu (19)

Když se vychází z (2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-pentan-1-onu a methyljodidu, tak se za podmínek,

uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) za použití diethyletheru jako rozpouštědla, získá hydrochlorid (2RS,3SR)-1-dimethyl-amino-methyl-2-(3-methoxy-fenyl)-hexan-2-olu (20) ve výtěžku 76 % teorie a s teplotou tání 137 - 138 °C . 30 g (0,1 mol) sloučeniny (20) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 300 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Tímto způsobem získaná surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methyl-alkoholu (7 : 1) se získá 24 g base, která se převede pomocí systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu na 23,1 g (74 % teorie) hydrochloridu (19) s teplotou tání 120 až 121 °C .

P ř í k l a d 17

Hydrochlorid (RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-
-vinyl]-fenolu (21)

1. Stupeň :

Hydrochlorid (1RS, 2SR)-3-(dimethylamino-1-hydroxy-1,2-di-
methyl-propyl)-fenolu (22)

Když se vychází z (1RS, 2SR)-3-dimethylamino-1-
-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu a methyljodidu, tak se za
podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) za použití
diethyletheru jako rozpouštědla, získá hydrochlorid
(2RS,3SR)-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-3-methyl-bu-
tan-2-olu (23) ve výtěžku 46 % teorie a s teplotou tání
178 - 179 °C . Ze sloučeniny (23) se pomocí dichlormethanu
a hydroxidu sodného uvolní base. Po vysušení roztoku se
dichlormethan ve vakuu oddestiluje. 23,7 g (0,1 mol) base

se nechá reagovat podle příkladu 2 s diisobutylaluminiumhydridem, přičemž se získá 18,5 g (71 % teorie) hydrochloridu (22) s teplotou tání 183 až 184 °C .

2. Stupeň :

Hydrochlorid (RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-vinyl]-fenolu (21)

10 g (37 mmol) hydrochloridu (22) ze stupně 1 se rozpustí ve 150 ml koncentrované kyseliny mravenčí a po dobu dvou hodin se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se kyselina mravenčí oddestiluje za vakua vodní vývěvy, získaný zbytek se vyjme do ledové vody a smísí se s hydroxidem sodným a diethyletherem. Po vysušení organické fáze a destilativním odstranění rozpouštědla se získá 9,1 g surové base, ze které se pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové v acetonu získá 7,5 g (83 % teorie) hydrochloridu (21) s teplotou tání 228 až 230 °C .

P ř í k l a d 18

Hydrochlorid (RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-2-methyl-propenyl]-fenolu (24)

1. Stupeň :

(RS)-[3-(3-methoxy-fenyl)-2,4-dimethyl-pent-3-enyl]-dimethylamin (25)

Když se vychází z (RS)-1-dimethylamino-2,4-dimethyl-pentan-3-onu a 1-brom-3-methoxy-benzenu, tak se za podmí-

nek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) , získá hydrochlorid (2RS,3SR)-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-2,4-dimethyl-pentan-3-olu (26) ve výtěžku 44 % teorie a s teplotou tání 180 - 181 °C . 30 g (0,1 mol) sloučeniny (26) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Tímto způsobem získaná surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) se získá 19 g base (77 % teorie) ve formě světle žluté viskosní olejovité kapaliny.

2. Stupeň :

Hydrochlorid (RS)-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-2-methyl-propenyl]-fenolu (24)

Z base, vyrobené podle stupně 1 , se za podmínek, uvedených v příkladě 2 , získá hydrochlorid (24) ve výtěžku 84 % teorie a s teplotou tání 176 - 177 °C .

P ř í k l a d 19

Hydrochlorid (RS)-dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklopent-2-enylmethyl]-aminu (27)

(RS)-2-dimethylaminomethyl-cyklopentanon a 1-brom-4-trifluormethyl-benzen se nechají reagovat za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) . 30 g získaného surového produktu se nanese na sloupec, naplněný silikagelem, načež se po eluci směsí ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu (5 : 1) získá 11,6 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na

12,0 g (21 % teorie) hydrochloridu (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklopentanolu (28) s teplotou tání 213 - 214 °C .

32,4 g (0,1 mol) hydrochloridu (28) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Získaná surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) získá 9,6 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na 8,9 g (29 % teorie) hydrochloridu (27) s teplotou tání 219 - 220 °C .

P ř í k l a d 20

Enantiomery hydrochloridu (27)

Hydrochlorid (+)-(S)-dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklopent-2-enylmethyl]-aminu (+27)

a

hydrochlorid (-)-(R)-dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklopent-2-enylmethyl]-aminu (-27)

Z hydrochloridu (27) se pomocí dichlormethanu a hydroxidu sodného uvolní base. Po vysušení roztoku se dichlormethan ve vakuu oddestiluje a racemát se potom dělí na chirálním HPLC-sloupci. Ze získaných enantiomerů se reakcí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v acetonu vyrobí hydrochloridy s teplotou tání 244 - 246 °C .

(+27) : výtěžek : 42 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = +33,8^{\circ}$ (c = 1,00; methanol)

(-27) : výtěžek : 44 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = -34,3^{\circ}$ (c = 1,06; methanol)

P ř í k l a d 21

Hydrochlorid (RS)-2-(6-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (29)

Když se vychází z (RS)-2-dimethylaminomethyl-cyklohexanonu a 1-brom-2-methoxy-benzenu, tak se za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) za použití diethyletheru jako rozpouštědla, získá hydrochlorid (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(2-methoxy-fenyl)-cyklohexanolu (30) ve výtěžku 47 % teorie. Ze sloučeniny (30) se pomocí dichlormethanu a hydroxidu sodného uvolní base. Po vysušení roztoku se dichlormethan ve vakuu oddestiluje. 30,0 g (0,1 mol) base se nechá reagovat podle příkladu 2 s diisobutylaluminiumhydridem, přičemž se získá 22,7 g (78 % teorie) hydrochloridu (1RS,2RS)-2-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyklohexyl)-fenolu (31) s teplotou tání 168 až 170 °C .

28,6 g (0,1 mol) hydrochloridu (31) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Získaná surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) se získá 21 g base, která se za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové v acetonu převede na 18,6 g (69 % teorie) hydrochloridu (29)

s teplotou tání 168 °C .

P ř í k l a d 22

Enantiomery hydrochloridu (29) :

Hydrochlorid (-)-(R)-2-(6-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (-29)

a

hydrochlorid (+)-(S)-2-(6-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (+29)

Z hydrochloridu (29) se pomocí dichlormethanu a vodného roztoku hydroxidu sodného uvolní base. Po vysušení roztoku se dichlormethan ve vakuu oddestiluje a racemát se potom dělí na chirálním HPLC-sloupci. Ze získaných enantiomerů se reakcí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v acetonu izolují hydrochloridy s teplotou tání 244 - 246 °C .

(+29) : výtěžek : 43 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = +24,1^0$ (c = 0,96; methanol)

(-29) : výtěžek : 44 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = -23,5^0$ (c = 0,94; methanol)

P ř í k l a d 23

Hydrochlorid (RS)-dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklohex-2-enylmethyl]-aminu (32)

(RS)-2-dimethylaminomethyl-cyklohexanon a 1-brom-4-trifluormethyl-benzen se nechají reagovat za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) . 30 g získaného surového produktu se nanese na sloupec, naplněný silikagelem, načež se po eluci směsí ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu (5 : 1) získá 18,9 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na 16,4 g (37 % teorie) hydrochloridu (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(4-trifluormethyl-fenyl)-cyklohexanolu (33) s teplotou tání 234 °C .

33,7 g (0,1 mol) hydrochloridu (33) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Získaná surová base se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci směsí diisopropyletheru a methylalkoholu (7 : 1) získá 12,3 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na 10,4 g (32,5 % teorie) hydrochloridu (32) s teplotou tání 205 - 206 °C .

P ř í k l a d 24

Hydrochlorid (RS)-dimethyl-[2-(2-methyl-benzo[b]thiofen-4-yl)-cyklohex-2-enylmethyl]-aminu (34)

(RS)-2-dimethylaminomethyl-cyklohexanon a 4-brom-2-methyl-benzo[b]thiofen se nechají reagovat za podmínek, uvedených v příkladě 1 (1. stupeň) , za použití diethyletheru jako rozpouštědla a 1,2-dibromethanu jako doprovodné reagensie. 25 g získaného surového produktu se nanese na sloupec, naplněný silikagelem, načež se po eluci směsí et-

hylesteru kyseliny octové a methylalkoholu (1 : 1) získá 12,6 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na 10,4 g (29 % teorie) hydrochloridu (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(2-methyl-benzo[b]thiofen-4-yl)-cyklohexanolu (35) s teplotou tání 204 °C .

34,0 g (0,1 mol) hydrochloridu (35) se podle příkladu 5 nechá reagovat se 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí. Získaná surová base (28,4 g) se nanese na sloupec, naplněný silikagelem a po eluci diethyletherem se získá 17,5 g base, která se za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převede na 15,2 g (54,8 % teorie) hydrochloridu (34) s teplotou tání 179 - 182 °C .

P ř í k l a d 25

Hydrochlorid (-)-(3S,6R)-3-(6-dimethylaminomethyl-3-methyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (-36)

a

hydrochlorid (+)-(3R,6S)-3-(6-dimethylaminomethyl-3-methyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (+36)

1. Stupeň :

Hydrochlorid (1RS,2RS,5SR)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-5-methyl-cyklohexanolu (37)

95 ml (750 mmol) 1-brom-3-methoxy-benzenu se rozpustí ve 425 ml vysušeného tetrahydrofuranu a roztok se

ochladí na teplotu -75°C . Po přidavku 750 mmol 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -75°C . potom se přikape 82 g (484 mmol) (2RS,5SR)-2-dimethylaminomethyl-5-methyl-cyklohexanonu, vyrobeného ze 3-methylcyklohexanonu, dimethylaminhydrochloridu a paraformaldehydu v ledové kyselině octové, rozpuštěných ve 120 ml vysušeného tetrahydrofuranu. V průběhu 2,5 hodin se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti.

Pro zpracování se za chlazení v ledové lázni přikape 200 ml vody tak, aby vnitřní teplota nepřestoupila 15°C . Po oddělení fází se vodná fáze třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové a spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného. Po destilativním odstranění rozpouštědla se získaný zbytek rozpustí v 700 ml acetonu a smísí se se směsí trimethylchlorsilan/voda. Při teplotě v rozmezí 4°C až 5°C vykrystalisuje 67 g (48 % teorie) hydrochloridu (37) s teplotou tání 173 až 175°C .

2. Stupeň :

Enantiomery hydrochloridu (37)

Hydrochlorid (+)-(1R,2R,5S)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-5-methyl-cyklohexanolu (+37)

a

hydrochlorid (-)-(1S,2S,5R)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-5-methyl-cyklohexanolu (-37)

Z hydrochloridu (37) se pomocí dichlormethanu a hyd-

roxidu sodného uvolní base. Po vysušení roztoku se dichlor-methan ve vakuu oddestiluje a racemát se potom dělí na chirálním HPLC-sloupci. Ze získaných enantiomerů se reakcí se systémem trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu izolují hydrochloridy s teplotou tání 151 - 153 °C .

(+37) : výtěžek : 43 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = +36,4^{\circ}$ (c = 1,01; methanol)

(-37) : výtěžek : 44 % teorie
 $[\alpha]_D^{t.m.} = -37,7^{\circ}$ (c = 1,01; methanol)

3. Stupeň :

Hydrochlorid (-)-(1R,4S)-[2-(3-methoxy-fenyl)-4-methyl-
-cyklohex-2-enylmethyl]-dimethylaminu (-38)

a

hydrochlorid (+)-(1S,4R)-[2-(3-methoxy-fenyl)-4-methyl-
-cyklohex-2-enylmethyl]-dimethylaminu (+38)

Methoxysloučeniny (-37) a (+37) ze 2. stupně se za podmínek, uvedených v příkladě 5 , převedou na hydrochloridy (+38) a (-38) ve výtěžku 87 % teorie a s teplotou tání 122 - 123 °C .

4. Stupeň :

Hydrochlorid (-)-(3S,6R)-3-(6-dimethylaminomethyl-3-methyl-
-cyklohex-1-enyl)-fenolu (-36)

a

hydrochlorid (+)-(3R,6S)-3-(6-dimethylaminomethyl-3-methyl-
-cyklohex-1-enyl)-fenolu (+36)

Z basí, získaných ve stupni 3 , se za podmínek, uvedených v příkladě 2 , získají reakcí s diisobutylaluminiumhydridem a následujícím vysrážením hydrochloridů za použití systému trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu hydrochloridy (-36) a (+36) ve výtěžku 79 % teorie a s teplotou tání 131 až 133 °C .

(-36) : $[\alpha]_D^{t.m.} = -75,5^{\circ}$ (c = 0,96; methanol)

(+36) : $[\alpha]_D^{t.m.} = +77,7^{\circ}$ (c = 1,08; methanol)

P ř í k l a d 26

Hydrochlorid (-)-(R)-3-(6-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (-39)

28,8 g (0,1 mol) hydrochloridu (+)-(1R,2R)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyklohexyl)-fenolu se rozpustí ve 450 ml koncentrované kyseliny mravenčí a po dobu dvou hodin se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se kyselina mravenčí oddestiluje za vakua vodní vývěvy a ze získaného zbytku se pomocí dichlormethanu a vodného roztoku uhličitanu sodného uvolní base, ze které se pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové v acetonu získá 21,8 g (81,4 % teorie) hydrochloridu (-39) s teplotou tání 216 až 217 °C .

(-39) : $[\alpha]_D^{t.m.} = -96,6^{\circ}$ ($c = 1,04$; methanol)

P ř í k l a d 27

Hydrochlorid (+)-(S)-3-(6-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-enyl)-fenolu (+39)

Za podmínek, uvedených v příkladě 26 , se ze 28,8 g (0,1 mol) hydrochloridu (-)-(1S,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyklohexyl)-fenolu získá 21,8 g (81,4 % teorie) hydrochloridu (+39) s teplotou tání 216 až 217 °C .

(+39) : $[\alpha]_D^{t.m.} = +89,0^{\circ}$ ($c = 0,99$; methanol).

Farmakologické zkoušky

Zkouška analgesie Writhingovým testem na myších

Analgetická účinnost sloučenin podle předloženého vynálezu se zkouší fenylchinonem indukovaným Writhing-testem na myších, modifikovaným podle I. C. Hendershota a J. Forsaitha v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 (1959) . K tomu se použijí samci myši NMRI o hmotnosti v rozmezí 25 až 30 g . Vždy 10 zvířat dostane pro dávku substance 10 minut po intravenosním podání sloučeniny podle předloženého vynálezu pro myš 0,3 ml 0,02% vodného roztoku fenylchinonu (fenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za přídavku 5 % ethylalkoholu a udržování ve vodní lázni při teplotě 45 °C) , aplikováno intraperitoneálně. Potom se zvířata umístí jednotlivě do pozorovacích klecí. Za

pomocí tlačítkového počítačla se 2 až 20 minut po podání fenylichinonu zjišťuje počet bolestí indukovaných natahovacích pohybů (Writhingova reakce = protlačení těla s vyloučením vedlejších extrémů) .

Ze snížení Writhingovy reakce, závislého na dávce, ve srovnání s paralelně zkoušenými myšmi, kterým byl aplikován pouze fenylichinolin, byly vypočteny pomocí regresní analýsy (vyhodnocovací program Martens EDV-service, Eckental) hodnoty ED_{50} (efektivní dávka s 50% inhibicí Writhingovy reakce) .

Všechny zkoumané sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazovaly význačný analgetický účinek, který byl ve srovnání s Tramadolem zesílený.

Získané výsledky jsou shrnuté v následující tabulce.

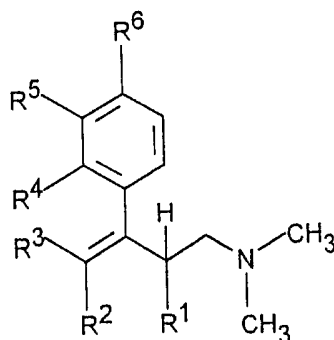
T a b u l k a

Zkouška analgesie Writhingovým testem na myších

Sloučenina podle vynálezu vyrobená dle příkladu	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
Tramadol	3,68

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

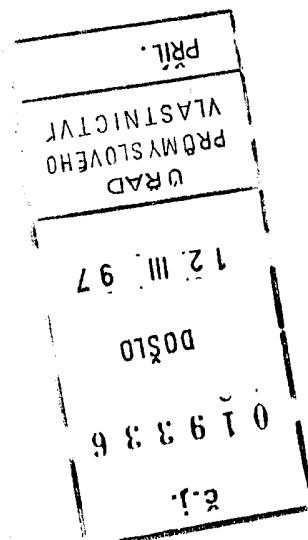
R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R^3 a R^4 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ nebo $-CH_2-CHR^7-CH_2-$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,



R^5 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom, nebo

R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(R^9)-O-$ nebo $-CH=C(R^9)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom, nebo

R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$ s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

- R^8 značí CO-alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkyly, PO(O-alkyl)₂-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, skupinu CO-C₆H₄- R^{11} , CO(O-alkyl)-skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkyly, skupinu CO-CHR¹²-NHR¹³, skupinu CO-NH-C₆H₃-(R^{14})₂ nebo nesubstituovanou nebo substituovanou pyridylovou, thienylovou, thiazolylovou nebo fenylovou skupinu,
- R^9 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
- R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,
- R^{11} značí OC(O)-alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkyly v ortho-poloze nebo skupinu CH₂-N-(R^{15})₂ v meta- nebo para-poloze, přičemž
- R^{15} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo oba zbytky R^{15} tvoří společně s dusíkem 4-morfolinový zbytek,
- R^{12} a R^{13} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nebo R^{12} a R^{13} značí společně skupinu -(CH₂)₃₋₈- a
- R^{14} značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, O-arylovou skupinu, trifluormethylovou

skupinu nebo atom chloru nebo fluoru, s tím opatřením, že oba zbytky R^{14} jsou stejné nebo různé,

ve formě svých basí a/nebo solí s fyziologicky neškodnými kyselinami,

jako enantiomery nebo racemáty, s tím opatřením, že je vyloučen racemát sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_3-$, R^3 , R^4 a R^6 značí vodíkový atom a R^5 značí skupinu OCH_3 .

2. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I,

ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo

R^+ a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$ nebo $-(CH_2)_2-CHR^7$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, trifluormethylou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,

R^5 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo skupinu OR^8 ,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(R^9)-O-$ nebo $-CH=C(R^9)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$ s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž R^8 , R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru.

3. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny podle nároku 1 nebo 2, obecného vzorce I,

ve kterém

R^1 značí methylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, nebo

R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-3}$ nebo $-(CH_2)_2-CHR^7$,

R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^4 značí vodíkový atom nebo hydroxyskupinu,

R^5 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, difluormethylovou skupinu nebo skupinu OR^8 a

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-CH=C(CH_3)-S-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-CH=CH-C(OH)=CH-$, s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom, přičemž

R^8 značí skupinu $CO-C_6H_4-R^{11}$, přičemž

R^{11} značí $OC(O)$ -alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkyly v orto-poloze.

4. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 3 , obecného vzorce I , ve kterém

R^1 značí methylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu, nebo

R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-3}$ nebo $-(CH_2)_2-CH(CH_3)$,

R^3 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^4 značí vodíkový atom,

R^5 značí hydroxyskupinu nebo skupinu OR^8 a

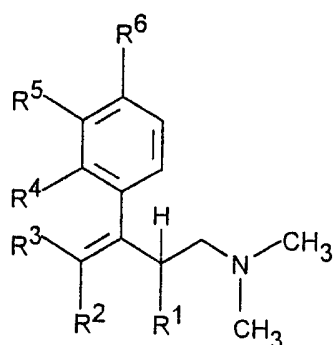
R^6 značí vodíkový atom,

příčemž

R^8 značí skupinu $CO-C_6H_4-R^{11}$, přičemž

R^{11} značí $OC(O)$ -methylovou skupinu v orto-poloze.

5. Způsob výroby dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R^+ a R^2 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ nebo $-CH_2-CHR^7-CH_2-$,

R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru nebo chloru,

R^5 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru nebo chloru a

R^6 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, O-trifluormethylovou skupinu, nebo atom fluoru nebo chloru,

s tím opatřením, že dva ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí vodíkový atom,

nebo R^4 a R^5 společně značí skupinu $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^9)-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^9)-\text{S}-$, s tím opatřením, že R^6 je vodíkový atom,

nebo R^5 a R^6 značí společně skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OR}^{10})=\text{CH}-$ s tím opatřením, že R^4 značí vodíkový atom,

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

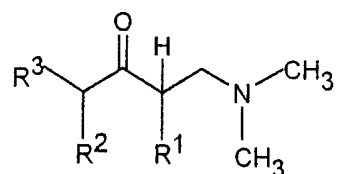
R^9 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

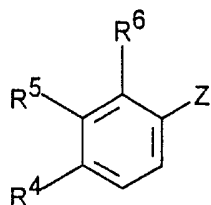
s tím opatřením, že jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně značí skupinu $-(\text{CH}_2)_3-$, R^3 , R^4 a R^6 značí vodíkový atom a R^5 značí

skupinu OCH_3 ,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat
 β -dimethylaminoketon obecného vzorce II



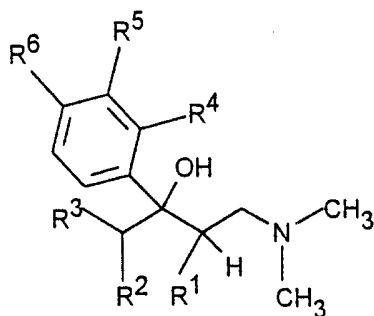
ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam,
s organokovovou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

Z značí MgCl , MgBr , MgJ nebo Li ,

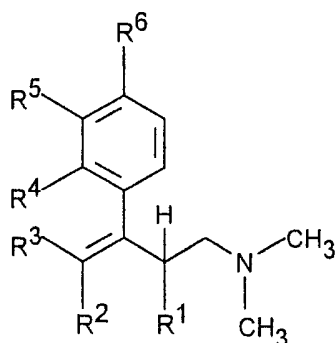
na terciární alkohol obecného vzorce IV



ve kterém mají R^1 až R^6 výše uvedený význam,

který se potom dehydratuje na sloučeninu obecného vzorce I.

6. Způsob výroby dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo

R^3 a R^4 společně značí skupinu $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^7$ nebo $-CH_2-CHR^7-CH_2-$,

R^5 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

jeden ze zbytků R^4 , R^5 a R^6 značí hydroxylovou skupinu a oba ostatní značí vodíkový atom,

20.10.97

příčemž

R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, O-benzylovou skupinu, tri-fluormethylovou skupinu nebo atom chloru nebo fluoru,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I , ve které jeden ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí skupinu $O-CH_3$ a ostatní dva zbytky značí vodíkový atom, s diisobutylaluminiumhydridem, nebo se reduktivně debenzyluje sloučenina obecného vzorce I , ve které jeden ze zbytků R^4 , R^5 nebo R^6 značí O-benzylovou skupinu a ostatní dva zbytky značí vodíkový atom.

7. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 jako účinné látky v léčivech.

8. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 jako účinné látky v léčivech s analgetickým účinkem.