

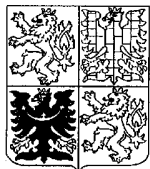
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3764

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.04.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.04.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9800793**
(33) Země priority: **ES**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/ES99/00098**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/52525**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 409/06
A 61 K 31/401
A 61 K 31/381
A 61 P 29/00

/(C 07 D 409/06, C 07 D 333:16, C 07 D 231:12)

(71) Přihlašovatel:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A.,
Barcelona, ES;

(72) Původce:

Merce-Vidal Ramon, Barcelona, ES;
Andaluz-Mataro Blas, Barcelona, ES;
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

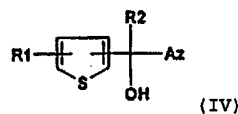
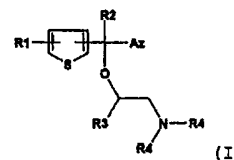
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tienylazolylalkoxyetanaminy, jejich příprava a použití jako léčiv

(57) Anotace:

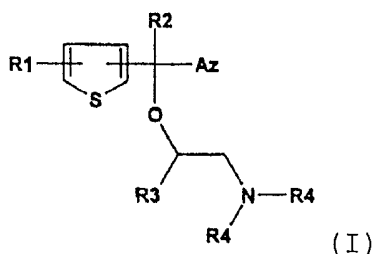
Tienylazolylalkoxyetanaminy obecného vzorce I, ve kterém je skupina R1 atom vodíku, atom halogenu nebo nižší alkylová skupina; R2, R3 a R4 jsou nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylová skupina; a Az je dusíkatý N-metylstituovaný heterocyklický aromatický pětičlenný kruh, který obsahuje 1 až 3 atomy dusíku. Tyto látky mají u savců včetně člověka analgetickou aktivitu. Sloučeniny vzorce I lze získat například reakcí hydroxytienylazolu IV s vhodným derivátem N-etylaminu. Sloučenina IV jsou meziproducty syntézy sloučenin I. Sloučeniny I jsou využitelné v lidské a veterinární medicíně.



TIENYLAZOLYLALKOXYETANAMINY, JEJICH PŘÍPRAVA A POUŽITÍ JAKO LÉČIV

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových tienylazolylalkoxyetanaminů obecného vzorce I, jejich fyziologicky upotřebitelných solí, postupů jejich přípravy, jejich použití jako léčiva v lidské a/nebo veterinární medicíně a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

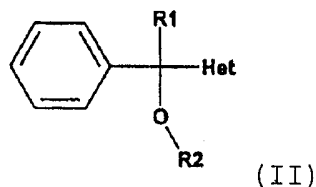


Nové sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu, lze použít ve farmaceutickém průmyslu jako meziprodukty přípravy léčiv.

Vynález se také týká nových derivátů tienylazolylkarbinolů obecného vzorce IV vhodných jako výchozí látky nebo meziprodukty syntézy sloučenin obecného vzorce I.

Dosavadní stav techniky

V naší patentové přihlášce EP 289380 jsme popsali různé deriváty fenylpyrazolylkarbinolů obecného vzorce II,



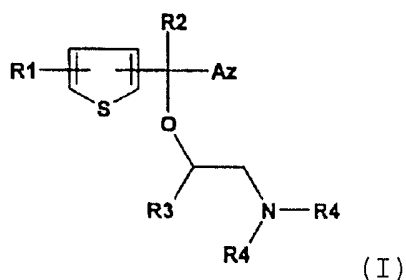
kde je R1 atom vodíku nebo alkylová skupina; R2 je aminoalkylový zbytek a Het je azol.

Podstata vynálezu

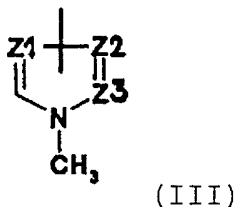
Nyní jsme objevili, že náhrada benzenového kruhu thiofenovým kruhem poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují některé zajímavé biologické vlastnosti. Tyto vlastnosti činí nové sloučeniny zejména vhodnými pro použití v lidské a/nebo veterinární medicíně. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vhodné jako činidla s analgetickou aktivitou.

Předkládaný vynález poskytuje nové sloučeniny s potenciální analgetickou aktivitou.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



ve kterém je skupina R1 atom vodíku, atom halogenu nebo nižší alkylová skupina; R2, R3 a R4 jsou atom vodíku nebo nižší alkylová skupina; a Az dusíkatý N-methylsubstituovaný heterocyklický aromatický pětičlenný kruh, který obsahuje 1 až 3 atomy dusíku obecného vzorce III,



kde Z1, Z2 a Z3 jsou nezávisle atom dusíku nebo CH-skupina s podmínkou, že alespoň jedna ze skupin Z1, Z2 nebo Z3 je CH-skupina.

Termín „nižší alkylová skupina“ představuje lineární nebo rozvětvený uhlíkový řetězec obsahující 1 až 4 atomy uhlíku jako je například metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl a t-butyl.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň 1 asymetrický uhlík, a tak je lze připravit enantiomericky čisté nebo jako racemáty. Racemáty sloučenin I lze rozdělit na jejich optické izomery konvenčními metodami jako je například chirální chromatografie nebo frakční krystalizace jejich diastereoisomerních solí, které lze připravit reakcí sloučenin I s enantiomerně čistými kyselinami. Podobně je lze také získat enantioselektivní syntézou za použití chirálních prekurzorů zejména enantiomerně čistých tienylazolykarbinolů.

Předkládaný vynález se dále týká fyziologicky upotřebitelných solí sloučenin obecného vzorce I a zejména adičních solí minerálních kyselin jako je chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, sírová, dusičná a organických kyselin jako je citrónová, jablečná, vinná a jejich deriváty, p-toluensulfonová, metansulfonová, kafrsulfonová atd.

Vynález dále poskytuje sloučeninu vzorce I, kde R₁ je atom halogenu, přičemž uvedený atom halogenu je atom fluoru, chloru nebo bromu.

Konkrétně vynález poskytuje sloučeniny vzorce I ze skupiny, kterou tvoří:

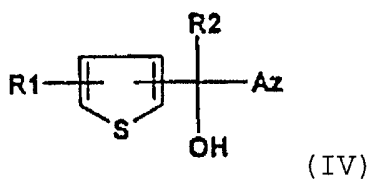
1. 5- $\{(\alpha\text{-}[2\text{-}(\text{dimetylamino})\text{etoxy}]\text{-}2\text{-tienylmetyl})\text{-}1\text{-metyl-}1\text{H-pyrazol}\}$;
2. citrát 5- $\{(\alpha\text{-}(2\text{-}(\text{dimetylamino})\text{etoxy})\text{-}2\text{-tienylmetyl})\text{-}1\text{-metyl-}1\text{H-pyrazolu}\}$;
3. 5- $\{(\alpha\text{-}[2\text{-}(\text{dimetylamino})\text{etoxy}]\text{-}3\text{-tienylmetyl})\text{-}1\text{-metyl-}1\text{H-pyrazol}\}$;
4. 2- $\{(\alpha\text{-}[2\text{-}(\text{dimetylamino})\text{etoxy}]\text{-}2\text{-tienylmetyl})\text{-}1\text{-metyl-}1\text{H-imidazol}\}$;

5. 5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-3-metyl-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
6. 5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-5-metyl-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
7. 5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-5-brom-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
8. 5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-4-brom-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
9. 5-{1-[2-(dimethylamino)etoxy]-1-(2-tienyl)etyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
10. (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
11. (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
12. citrát (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu;
13. citrát (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu;
14. D-tolyltartarát (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu; a
15. D-tolyltartarát (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu.

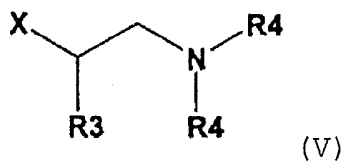
Nové deriváty obecného vzorce I, kde mají R₁, R₂, R₃, R₄ a Az význam uvedený výše lze připravit postupy uvedenými níže:

ZPŮSOB A

Reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



se sloučeninou obecného vzorce V



kde R3 a R4 a mají význam uvedený výše a X je atom halogenu zejména chloru nebo odstupující skupina jako tosyloxyskupina nebo mesyloxyskupina.

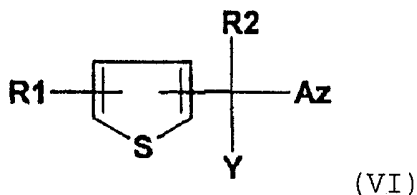
Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V ve formě báze nebo soli se provádí v přítomnosti vhodného rozpouštědla jako je uhlovodík jako benzen nebo toluen nebo v přítomnosti halogenovaného rozpouštědla jako je chlormetan nebo tetrachlormetan nebo v etherech jako je tetrahydrofuran nebo v aprotických dipolárních rozpouštědlech jako je dimetylsulfoxid nebo dimetylformamid.

Reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodné báze jako je minerální báze jako hydroxid sodný nebo draselný, nebo například uhličitan nebo hydrogenuhličitan sodný nebo draselný.

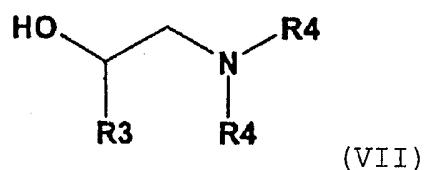
Reakce se vhodně provádí v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu jako je tetrabutylamoniumbromid, trietylbenzylamoniumchlorid nebo crown-ethery, při teplotách od teploty místnosti do teploty varu varu rozpouštědla.

ZPŮSOB B

Reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninou obecného vzorce VII



kde R1 až R4 a Az mají význam uvedený výše a Y je atom halogenu zejména chloru, odstupující skupina jako tosyloxyskupina nebo mesyloxyskupina nebo hydroxylový zbytek.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII ve formě báze nebo soli se provádí v přítomnosti příslušného rozpouštědla jako je uhlovodík jako benzen nebo toluen nebo v halogenovaném rozpouštědle jako je chlormetan nebo tetrachlormetan nebo v etherech jako je tetrahydrofuran nebo v aprotickém dipolárním rozpouštědle jako je dimetylsulfoxid nebo dimetylformamid.

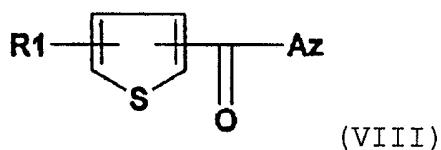
Reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodné báze jako je minerální báze jako hydroxid sodný nebo draselný nebo uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný nebo draselný.

Reakci lze provést v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu jako je tetrabutylamoniumbromid, trietylbenzylamoniumchlorid nebo crown-ethery při teplotě od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla.

Pokud je Y hydroxylový zbytek, reakce se vhodně provádí v přítomnosti silné kyseliny jako je sírová, v přítomnosti nebo bez přítomnosti vhodného rozpouštědla jako je benzen a při teplotě od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla.

ZPŮSOB C

Redukcí sloučeniny obecného vzorce VIII

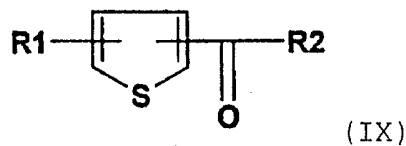


kde R1 a Az mají význam uvedený výše, načež se získá meziprodukt obecného vzorce IV, kde R1 a Az mají význam uvedený výše a R2 je atom vodíku.

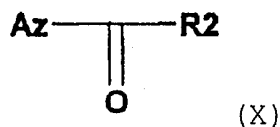
Redukce se provádí hydridy jako je lithiumaluminium hydrid ve vhodném rozpouštědle jako například etheru jako je tetrahydrofuran, dimetylexer nebo dioxan; nebo jako je natriumborohydrid v alkoholu jako je metanol nebo etanol; nebo vodíkem ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol, uhlovodík nebo ether v přítomnosti katalyzátoru jako je Raneyův nikl, oxid platičitý nebo palladium. V případě hydrogenace je tlak vodíku vhodně od 10^5 Pa do $20 \cdot 10^5$ Pa (od 1,01 do 20,2 barů; 1 až 20 atmosfér), teplota od 20 do 100 °C a reakční doba od 1 do 24 hodin.

ZPŮSOB D

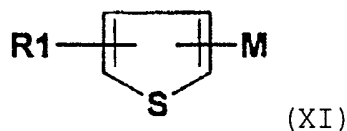
Přidáním organokovové sloučeniny ke karbonylové sloučenině, například reakcí karbonylové sloučeniny obecného vzorce IX



s organokovovým činidlem obecného vzorce Az-M (způsob D-1) nebo (způsob D-2), reakcí karbonylové sloučeniny obecného vzorce X



s organokovovým činidlem obecného vzorce XI



kde R1, R2 a Az mají význam uvedený výše a M je atom lithia nebo skupina MgX Grignardova činidla, přičemž X je atom

halogenu, vhodně bromu, načež se získá meziprodukt obecného vzorce IV, kde R1, R2 a Az mají význam uvedený výše.

ZPŮSOB E

Soli sloučenin obecného vzorce I se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou kyselinou jako je chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, fosforečná kyselina, sírová kyselina, dusičná kyselina nebo s organickou kyselinou jako je citronová, jablečná, fumarová, vinná nebo jejich deriváty, p-toluensulfonová, metansulfonová apod., ve vhodném rozpouštědle jako je metanol, etanol, etyl ether, etylacetát, acetonitril nebo aceton, za získání odpovídající soli obvyklými srážecími nebo krystalizačními technikami.

ZPŮSOB F

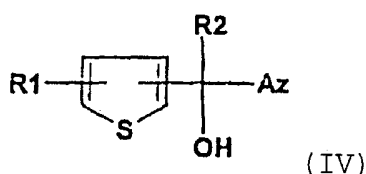
Příprava sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu v enantiomerně čisté formě je založena na rozdělení racemického aminu za použití opticky aktivní kyseliny, jejíž alespon jeden enantiomer je schopný tvořit diastereoisomerní sůl s enantiomerem sloučeniny obecného vzorce I a enantiomerem chirální kyseliny jako je vinná, dibenzoylvinná, ditolylvinná a její další deriváty, jablečná kyselina, mandlová kyselina a její deriváty, kafrsulfonová kyselina a její deriváty a další. Chirální kyselinu lze použít samostatně nebo jako součást směsi s jinými anorganickými a organickými kyselinami, buď chirálními nebo nechirálními, jako je chlorovodíková kyselina, p-toluensulfonová, metansulfonová kyselina, v molárních poměrech od 0,5 % do 50 %. Chirální kyselina je výhodně vybrána ze skupiny, kterou tvoří (-)-ditolyl-L-vinná kyselina a (+)-ditolyl-D-vinná kyselina, buď samostatně nebo ve směsi s p-toluensulfonovou kyselinou.

Postup se provádí ve vhodném rozpouštědle jako je voda, aceton, acetonitril, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, dichlormetan, chloroform, chlorid uhličitý, dimethylformamid,

dimetylsulfoxid, etylacetát, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etylenglykol, 1,2-dimetoxyetan a obecně v libovolném rozpouštědle používaném při chemických procesech. Postup lze provést při teplotě od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až po teplotu varu rakční směsi. Diastereoizomerní sůl lze po jejím vzniku oddělit konvenčními metodami jako je frakční krystalizace, chromatografie a další metody. Toto rozdělení lze použít k rozdělení racemické směsi sloučeniny obecného vzorce I (tzn. směsi, která obsahuje oba enantiomery v poměru 1:1) nebo k rozdělení neracemické směsi sloučeniny obecného vzorce I (směsi, kde je jeden enantiomer v přebytku), získané libovolnou fyzikální nebo chemickou metodou.

Vynález poskytuje farmaceutické prostředky, které obsahují (kromě vhodné farmaceutické přísady) alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo jednu z jejich fyziologicky upotřebitelných solí. Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky upotřebitelných solí při výrobě léčiv s analgetickou aktivitou.

Vynález se také týká nových derivátů tienylazolykarbinolů obecného vzorce (IV),



kde R1 je atom vodíku nebo halogenu nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; R2 je atom vodíku nebo alkylový zbytek obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a Az je N-metylpirazol.

Sloučeniny vzorce (IV) jsou vhodné jako výchozí látky nebo meziprodukty syntézy sloučenin obecného vzorce I.

V jednom z provedení vynález poskytuje sloučeniny vzorce IV vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

16. 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;

17. 5-(α -hydroxy-3-metyl)-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;
18. 5-(α -hydroxy-5-metyl-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;
19. 5-(α -hydroxy-5-brom-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;
20. 5-(α -hydroxy-4-brom-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol; a
21. 5-[1-hydroxy-1-(2-tienyl)etyl]-1-metyl-1H-pyrazol.

Příklady provedení vynálezu

Následují příklady přípravy nových sloučenin podle předkládaného vynálezu. Zároveň jsou uvedeny některé způsoby použití typické pro různé oblasti aplikace a také lékové formy vhodné pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Příklady jsou uvedeny jako ilustrace a v žádném případě nevymezují vynález

ZPŮSOB A:

Příklad 1

Příprava 5-(α -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1H-pyrazolu

A směs 18 g 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu, 26,7 g chlorhydrátu N-(2-chloretyl)dimetylaminu, 150 ml 50% roztoku NaOH, 300 ml toluenu a 1 g tetrabutylamoniumbromidu se 24 hodin zahřívá k varu a míchá. Po ochlazení se oddělí organická fáze, která se promyje vodou a vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 21,4 g (97 %) 5-(α -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1H-pyrazolu ve formě oleje.

Sloučeniny z příkladů 3 až 9 se získají stejným způsobem přípravy, který je popsán v příkladu 1. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 1.

ZPŮSOB B

Příklad 1

Příprava 5-(α -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu

Směs 8,7 g 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu, 6,23 g 2-(dimethylamino)etanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové se v 80 ml toluenu zahřívá k varu za míchání po dobu 8 hodin za použití Dean-Starkova nástavce. Po ochlazení se oddělí organická fáze, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 4,7 g (40 %) 5-(α -[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu.

Sloučeniny uvedené v příkladech 3 až 9 se získají stejným způsobem přípravy jako v příkladu 1. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 1.

ZPŮSOB C

Příklad 16

Příprava 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu

3,2 g natriumborohydridu se přidá do roztoku 3,2 g 5-(α -oxo-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu ve 100 ml metanolu. Směs se míchá 1 hodinu a pak se přidá voda. Pak se roztok extrahuje chlorformem, promyje vodou a vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 2,9 g (90 %) oleje, což je 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Sloučeniny popsané v příkladech 17 až 20 se získají stejným způsobem přípravy, který je popsán v příkladu 16. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 3.

ZPŮSOB D

Příklad 16

Příprava 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu

Do roztoku 11,6 g N-metylpirazolu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosféře dusíku přikape 100 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Do výsledné suspenze se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá po kapkách roztok 15,9 g 2-tiofenokarboxaldehydu v bezvodém tetrahydrofuranu. Směs se míchá 4 hodiny, pak se vytemperuje na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, při které se rozloží 100 ml vody. Tetrahydrofuran se odpaří a vodná fáze se extrahuje chloroformem. Organická fáze se promyje vodou a vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Výsledný surový produkt se suspenduje v petroletheru a dekantuje. Získá se 23,5 g (85 %) oleje, což je 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Sloučeniny popsané v příkladech 17 až 21 se získají stejným způsobem přípravy, který je popsán v příkladu 16. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 3.

ZPŮSOB E

Příklad 2

Příprava citrátu 5(α -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu

Roztok 16,2 g monohydrátu kyseliny citrónové ve 40 ml etanolu se přidá k roztoku 20,5 g 5-(α -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol v 50 ml etanolu. Z roztoku vypadne 31 g (88 %) citrátu 5(α -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu ve formě pevné bílé látky s teplotou tání $115-116\text{ }^{\circ}\text{C}$. Data pro identifikaci produktu jsou uvedena v tabulce 1.

Sloučeniny popsané v příkladech 12 a 13 se získají stejným způsobem přípravy, který je popsán v příkladu 2. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 2.

ZPŮSOB F

Příklad 11

Příprava (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu

12,09 g (-)-di-O,O'-p-tolyl-L-vinné kyseliny se přidá do roztoku 16,6 g (\pm)-5- $\{\alpha$ -2[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu ve 63 ml isopropanolu. Roztok se zahřeje a přidá se 5,95 g monohdrátu p-toluensulfonové kyseliny. Pak se roztok ochladí a přidá se 158 ml etyleteru. Z roztoku vypadne 9,4 g L-ditolylvinanové sraženiny ve formě pevné bílé látky. její diastereoizomerní poměr stanovený ^1H NMR, kapilární elektroforézou a HPLC na AGP (α -glykoprotein) chirální koloně je (94:6).

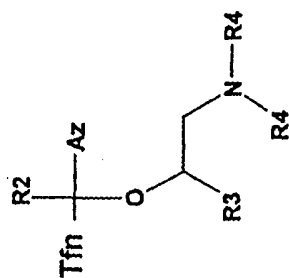
9,2 g této látky se nechá reagovat s 0,16 g (0,06 ekvivalentu) monohdrátu p-toluensulfonové kyseliny a překrystalizuje se ze 44 ml isopropanolu. Získá se 6,8 g L-ditolylvínanu (95,4:4,6). Následující rekrystalizace z 30 ml isopropanolu s 91,3 mg (0,046 ekvivalentu) monohdrátu p-toluensulfonové kyseliny vede k 5,55 g soli (97,7:2,3). Konečná rekrystalizace z isopropanolu s 38,1 mg (0,023 ekvivalentu) monohdrátu p-toluensulfonové kyseliny poskytne 4,34 g L-ditolylvínanu (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu (příklad 15) ve formě pevné bílé látky s teplotou tání 130-131° C; enantiomerní čistota 98,5 % (97 % ee) podle HPLC na AGP (α -glykoprotein) chirální koloně; $[\alpha]_D = -85,4$ (c = 2,0 methanol). Přidáním báze k L-ditolylvínanu (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazolu se získá v kvantitativním výtěžku (-)-5- $\{\alpha$ -

[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;

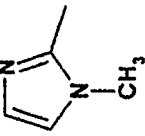
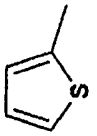
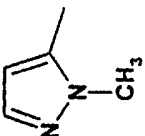
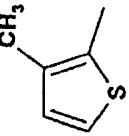
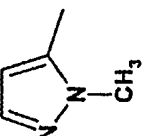
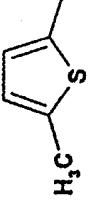
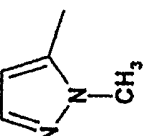
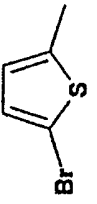
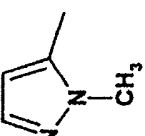
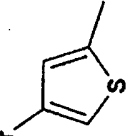
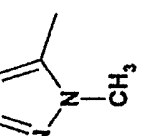
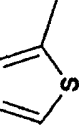
$[\alpha]_D = -31,8$ ($c = 2,0$ methanol).

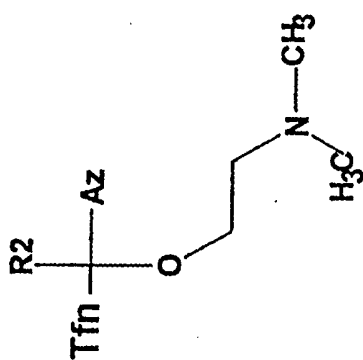
Sloučeniny popsané v příkladech 10 a 14 se získají stejným způsobem přípravy, který je popsán v příkladech 11 a 15. Data pro identifikaci produktů jsou uvedena v tabulce 2.

Tabulka 1



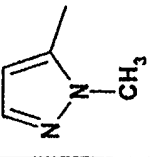
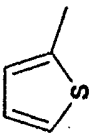
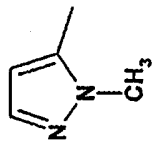
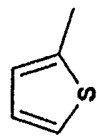
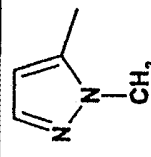
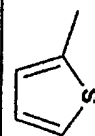
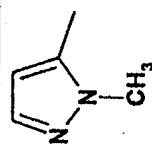
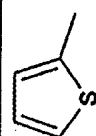
Př.	Az	Tfn	R2	R3	R4	Báze nebo sůl	m.p. (°C)	¹ H-NMR (MHz) (rozpouštědlo; delta)	íČ cm ⁻¹
1			H	H	CH ₃	Báze	Olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.24 (s, 6H), 2.54 (t, J=6 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 6.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H) 6.93 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.38 (d, J=1.8 Hz, 1H)	(film) 2944, 2863, 2821, 2771, 1457, 1100, 1092, 1066, 1056, 1042, 705, 651
2			H	H	CH ₃	Citrat	115-116	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 2.51 (AB system, J=15 Hz, 2H), 2.71 (AB system, J=15 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.70-3.80 (š, 5H, (δ = 3.74, s)), 6.07 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.57 (m, 1H)	(KBr) 3300-2300 (široký) 1732, 1589, 1475, 1398, 1380, 1356, 1220, 1203, 1183
3			H	H	CH ₃	Báze	Olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.24 (s, 6H), 2.54 (t, J=6 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (dd, J=5 Hz, J=3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1H)	(film) 2942, 2819, 2769, 1456, 1103, 783, 753

4			H	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.24 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.85 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.98 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H)	(film) 2943, 2864, 2820, 2770, 1496, 1456, 1278, 1103, 1056, 772, 702
5			H	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.54 (t, J=6 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.80 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H)	(film) 2944, 2865, 2821, 2772, 1455, 1100, 1092, 1067, 1055, 1042, 782, 715
6			H	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.24 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (t, J=6 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H)	(film) 2944, 2863, 2820, 2772, 1456, 1286, 1101, 1092, 1067, 1055, 1042, 798, 783, 762, 652
7			H	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.25 (s, 6H), 2.55 (t, J=6 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.1 Hz, 1H)	(film) 2943, 2864, 2821, 2772, 1441, 1101, 1093, 1066, 1055, 1042, 968, 793, 761, 651
8			H	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.23 (s, 6H), 2.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.1 Hz, 1H)	(film) 2994, 2864, 2821, 2772, 1456, 1344, 1101, 1093, 1056, 1042, 780
9			CH ₃	H	CH ₃	báze	olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.91 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.41 (d, J=1.5 Hz, 1H)	(film) 2940, 2819, 2770, 1456, 1369, 1235, 1108, 1041, 930, 699

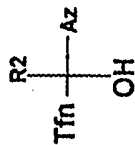


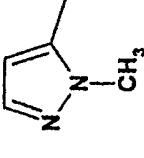
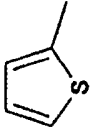
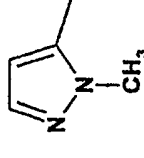
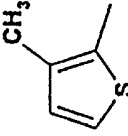
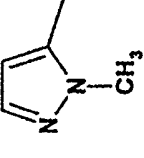
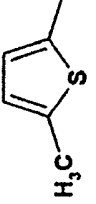
Tabulka 2

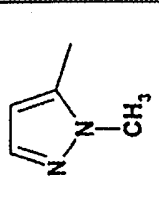
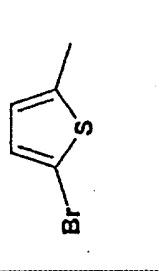
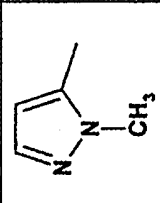
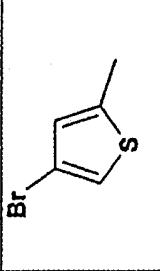
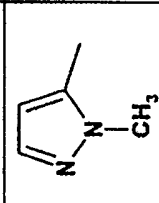
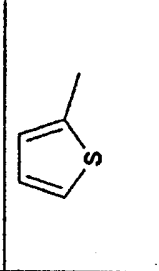
Příklad	Az	Tfn	R2	Báze nebo sůl	Optický izomer	Enantiomerní čistota %	Specifická rotace	Teplota tání (°C)
10			H	Báze	(+)	99	+31.8 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	Olej
11			H	Báze	(+)	98.5	-31.8 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	Olej

12			H	citrát	(+)	99	+2.8 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	121-122
13			H	citrát	(-)	98.5	-2.3 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	121-122
14			H	(D)-tolylvínan	(+)	99	+87.5 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	130-131
15			H	(D)-tolylvínan	(-)	98.5	-85.4 (c=2.0 CH ₂ Cl ₂)	130-131

Tabulka 3



Příklad	Az	Tiofeno	R2	Báze nebo sůl	Teplota tání (°C)	¹ H-NMR (MHz) (rozpouštědlo; delta)	IČ cm ⁻¹
16			H	Báze	Olej	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.67 (s, 3H), 5.00 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, J=5.1 Hz, 1H)	(film) 3210 (šíroky), 1433, 1400, 1284, 1201, 1055, 1037, 1003, 781, 760, 706
17			H	Báze	109-111	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.19 (s, 3H), 2.63 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.13 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H)	(KBr) 3199 (šíroky), 1400, 1282, 1200, 1060, 998, 940, 796, 776, 732
18			H	Báze	131-132	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.46 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.04 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1H)	(KBr) 3163 (šíroky), 3100, 1282, 1206, 1025, 1010, 801, 788

19			H	Báze	107-109	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.20 (d, J=1.8 Hz), 6.61 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1H)	(KBr) 3170 (šíroký), 3104, 1440, 1395, 1205, 1181, 1025, 1011, 966, 800, 791
20			H	Báze	95-6	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H)	(KBr) 3112 (šíroký), 1397, 1343, 1205, 1182, 1132, 1052, 823, 795, 768
21			CH ₃	Báze	130-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 2.00 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H)	(KBr) 3264 (šíroký), 1384, 1221, 1159, 1114, 802, 779, 707

Analgetická aktivita: inhibice zkroucení myši vyvolaná fenylobenzochinonem

Použije se metoda popsaná panem Siegmundem (E. Siegmund a další, Proc. Exp. Biol. Med. 1967, 95, 729). Použijí se samci švýcarských myšek o hmotnosti 17 a 22 g ve skupinách alespoň po 4 zvířatech.

Zkroucení se vyvolá injekcí fenylobenzochinonu (i.p., 25 ml/kg 0,02% roztoku ve směsi etanol/voda 5 % objemově s Evansovou modří ve směsném poměru 0,1 %). Zkroucení se měří 15 minut po okamžiku injekce. testované produkty se suspendují v Arabské gumě (5 % p/v) a destilované vodě a podávají se perorálně při dávce 160 mg/kg 60 minut před injekcí fenylobenzochinonu. Inhibice zkroucení u každého produktu se stanoví podle zkroucení skupiny zvířat v porovnání s kontrolním pokusem, kdy zvířata dostávají perorálně pouze nosič a to 60 minut podáním fenylobenzochinonu.

Získané výsledky pro některé produkty jsou uvedeny jako příklady v tabulce 4.

Tabulka 4

Analgetická aktivita: Inhibice zkroucení po opodání fenylobenzochinonu u myši

Dávka produktu: 160 mg/kg, perorální podávání

Produkt	% Inhibice
Příklad 1	71
Příklad 2	65
Příklad 5	45
Příklad 9	37
Příklad 12	52
Příklad 13	87
Acetylsalicylová kyselina	51
N-acetyl-p-aminofenol	34

Když vezmeme v úvahu dobré farmakodynamické vlastnosti, lze deriváty tienylazolylalkoxyetanaminu podle předkládaného

vynálezu úspěšně použit v lidské a veterinární medicíně, zejména při léčení bolesti od mírné až po silnou - například kyčelní, ústřel, bolest zad, vymknutí, zlomeniny, vykloubení, pooperační bolest, bolest zubů apod.

V lidské medicíně závisí dávka sloučeniny podle předkládaného vynálezu na závažnosti léčených potíží. Normálně se dávka pohybuje od 100 do 400 mg/den. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se podávají například ve formě kapsulí, tablet nebo injekcí (suspenzí nebo roztoků).

Následují příklady dvou konkrétních lékových forem sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Farmaceutické prostředky

Příklad prostředku pro injekce (i.m., i.v.):

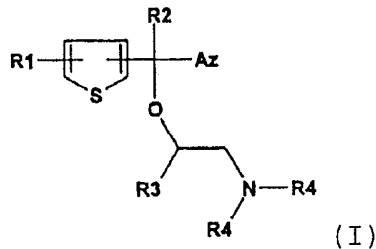
Sloučenina - příklad 2	20 mg
Chlorid sodný	dostatečné množství
HCl 0,1N nebo NaOH 0,1N	dostatečné množství
Voda pro injekce	do 1 ml

Příklad prostředku pro tablety

Sloučenina - příklad 2	30 mg
Kukuřičný škrob	46 mg
Koloidní křemelina	1,15 mg
Stearan hořečnatý	1,15 mg
Povidon K-90	4,60 mg
Želatinizovaný škrob	4,60 mg
Mikrokrystalická celulóza	23 mg
Laktosa	do 230 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I

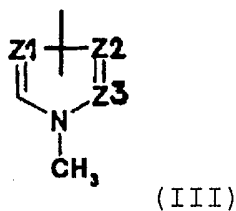


ve kterém je skupina

R1 atom vodíku, atom halogenu nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R2, R3 a R4 jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a

Az je dusíkatý N-methylsubstituovaný heterocyklický aromatický pětičlenný kruh, který obsahuje 1 až 3 atomy dusíku, obecného vzorce III



kde Z1, Z2 a Z3 jsou nezávisle atom dusíku nebo CH-skupina, a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

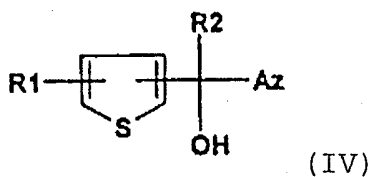
2. Sloučenina podle nároku 1, ve které je atom halogenu atom fluoru, chloru nebo bromu.

3. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

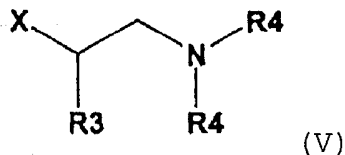
(1) 5-((α-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-tienylmethyl])-1-methyl-1H-pyrazol;

- (2) citrát 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu;
- (3) 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-3-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (4) 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-imidazol;
- (5) 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-3-metyl-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (6) 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-5-metyl-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (7) 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-5-brom-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (8) 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-4-brom-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (9) 5- $\{1$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-1-(2-tienyl)etyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (10) (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (11) (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazol;
- (12) citrát (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu;
- (13) citrát (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu;
- (14) D-tolyltartarát (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu; a
- (15) D-tolyltartarát (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetylamino)etoxy]-2-tienylmetyl}-1-metyl-1H-pyrazolu.

4. Způsob přípravy derivátu tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV

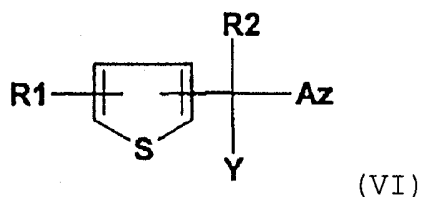


se sloučeninou obecného vzorce V



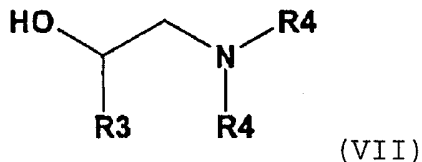
kde R3 a R4 mají význam uvedený v nároku 1 a X je atom halogenu nebo odstupující skupina .

5. Způsob přípravy derivátu tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce



ve kterém R1 a R2 mají význam uvedený v nároku 1 a Y je atom halogenu, odstupující skupina nebo hydroxylová skupina,

se sloučeninou obecného vzorce VII

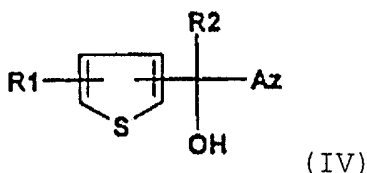


ve kterém R3 a R4 mají význam uvedený v nároku 1.

6. Způsob přípravy derivátu tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I podle nároku 1 v enantiomerně čisté formě

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se rozdělí racemická směs sloučenin obecného vzorce I pomocí tvorby soli s enantiomerně čistou kyselinou.

7. Způsob přípravy fyziologicky upotřebitelné soli derivátu tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I s anorganickou kyselinou nebo organickou kyselinou v přítomnosti rozpouštědla.
8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden derivát tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I nebo jednu jeho fyziologicky upotřebitelnou sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a farmaceuticky upotřebitelnou přísadu.
9. Použití derivátu tienylazolylalkoxyetanaminu obecného vzorce I nebo některé z jeho fyziologicky upotřebitelných soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 při přípravě léčiva s analgetickou aktivitou pro savce včetně člověka.
10. Sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém R1 a R2 mají význam uvedený v nároku 1 a Az je N-metylpyrazol, jako meziprodukt při přípravě sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

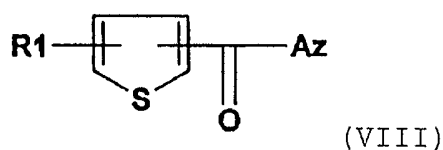
11. Sloučenina podle nároku 10 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

(16) 5-(α -hydroxy-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;

(17) 5-(α -hydroxy-3-metyl)-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;

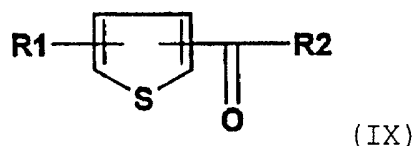
- (18) 5-(α -hydroxy-5-metyl-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;
- (19) 5-(α -hydroxy-5-brom-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol;
- (20) 5-(α -hydroxy-4-brom-2-tienylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol; a
- (21) 5-[1-hydroxy-1-(2-tienyl)etyl]-1-metyl-1H-pyrazol.

12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV podle nároku 10, ve které skupina R2 znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém R1 má význam uvedený v nároku 1 a Az je N-metylpyrazol.

13. Způsob podle nároku 12 vyznačující se tím, že se redukce provádí redukčním činidlem ze skupiny, kterou tvoří kovové hydridy nebo vodík v přítomnosti katalyzátoru.
14. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV podle nároku 10 vyznačující se tím, že zahrnuje reakci karbonylové sloučeniny obecného vzorce IX

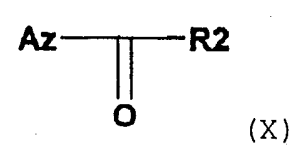


ve kterém R1 a R2 mají význam uvedený v nároku 1; s organokovovým činidlem obecného vzorce

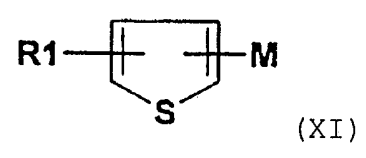
Az-M

ve kterém Az znamená N-methylpyrazol a M znamená atom lithia nebo skupinu MgX Grignardova činidla, kde X je atom halogenu.

- 15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV podle nároku 10 vyznačující se tím, že zahrnuje reakci karbonylové sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém má R2 význam uvedený v nároku 1 a Az je N-methylpyrazol, s organokovovým činidlem obecného vzorce XI



ve kterém má R1 význam uvedený v nároku 1 a M je atom lithia nebo skupina MgX Grignardova činidla, ve kterém X je atom halogenu.