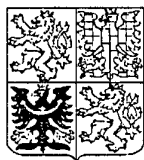


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **5653-89**

(22) Přihlášeno: 05. 10. 89

(30) Právo přednosti:
05. 10. 88 GB 88/23405

(40) Zveřejněno: 13. 07. 94

(47) Uděleno: 29. 03. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 05. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶:

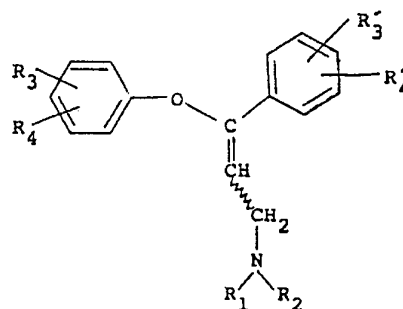
C 07 C 217/46
C 07 D 317/54
C 07 D 317/58
A 61 K 31/135
A 61 K 31/36
A 61 K 31/38

(73) Majitel patentu:
FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., Milan, IT;

(72) Původce vynálezu:
Melloni Piero, Bresso, IT;
Dostert Philippe, Paris, FR;
Torre Arturo Della, Gallarate, IT;
Bonsignori Alberto, Milan, IT;

(54) Název vynálezu:
**Fenoxyalkenylénové deriváty aminů,
způsob jejich přípravy a farmaceutický
prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:
Fenoxyalkenylénové deriváty aminů obecného vzorce I, v němž R₃ a R₄ znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný atomem fluoru, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce -COR₁₂, v níž R₁₂ je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, R'₃ znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, R'₄ znamená atom vodíku nebo R'₃ a R'₄ dohromady tvoří methylenedioxy skupinu, R₁ znamená alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo propargylovou skupinu a R₂ znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou použitelné jako léčiva, působící na centrální nervovou soustavu, zvláště proti depresím, obezitě a jako prostředek k odvykání kouření a alkoholu.



(I)

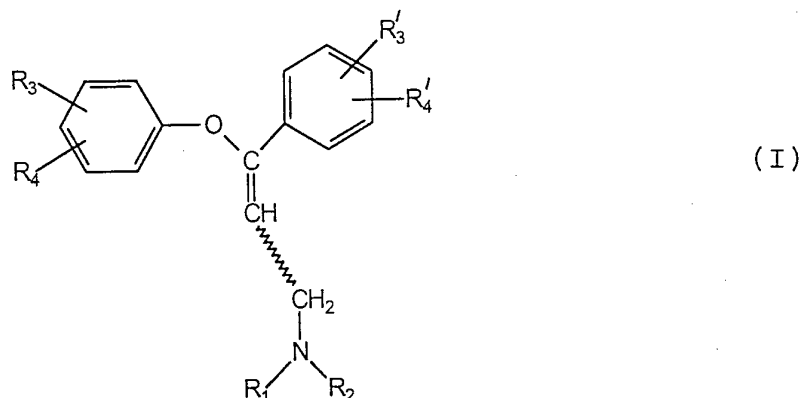
Fenoxyalkenylenové deriváty aminů, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká fenoxyalkenylenových derivátů aminů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu přípravy a farmaceutického přípravku, který obsahuje.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou fenoxyalkenylenové deriváty aminů obecného vzorce I



ve kterém

R_3 a R_4 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nesubstituovaný nebo substituovaný fluorem, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce $-COR_{12}$, v níž R_{12} je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_3' znamená atom vodíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4' znamená atom vodíku, nebo R_3 a R_4 dohromady tvoří methylen-dioxyskupinu,

R_1 znamená alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo propargylovou skupinu a

R_2 znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

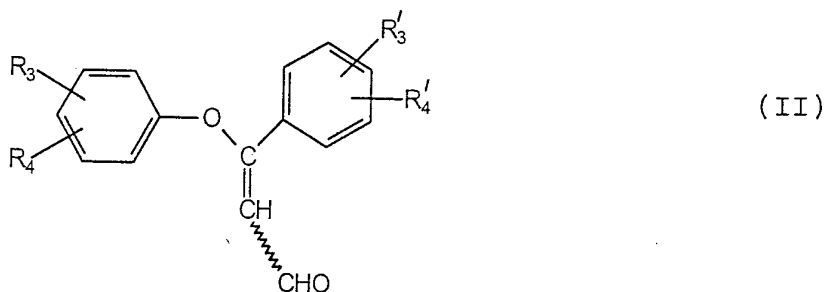
Vynález zahrnuje všechny možné isomery, stereoisomery a zvláště isomery Z a E (cis a trans) a jejich směsi a metabolity a prekursorsy metabolické nebo bioprekursorsy sloučenin obecného vzorce I. Klikatá čára  v obecném vzorci I znamená, že substi-

tuenty okolo dvojné vazby uhlík-uhlík jsou v konfiguraci Z nebo E, nebo v obou konfiguracích, to znamená, že jde o směs isomerů Z a E.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková a sírová, nebo s organickými kyselinami, jako je kyselina citrónová, vinná, jablečná, maleinová, mandlová, fumarová a methansulfonová kyselina.

Dalším předmětem vynálezu jsou tři způsoby přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů shora uvedeného obecného vzorce I.

První způsob přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I, v němž všechny symboly mají shora uvedené významy, spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



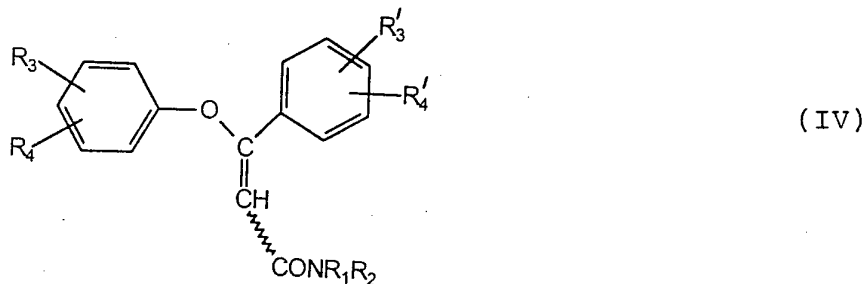
ve kterém R_3 , R_4 , R_3' a R_4' mají shora uvedené významy, s aminem obecného vzorce III



v němž R_1 má shora uvedený význam,

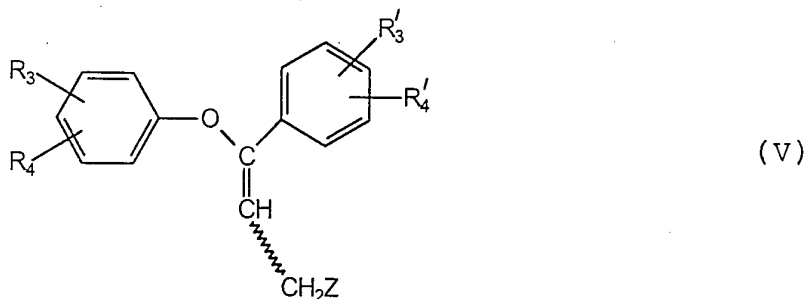
v přítomnosti redukčního činidla, a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I alkyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 má shora uvedený význam a R_2 značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I na příslušnou sůl, a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů na jednotlivé isomery.

Podstata druhého způsobu přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I postupem podle tohoto vynálezu je v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_3 a R'_4 mají shora uvedené významy, přičemž se redukce provádí hydridovým redukčním činidlem v inertním bezvodém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou sůl a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů na jednotlivé isomery.

Podstata třetího způsobu přípravy fenoxymethylenových derivátů shora uvedeného obecného vzorce I, v němž všechny symboly mají shora uvedené významy, postupem podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V



v němž R_3 , R_4 , R'_3 a R'_4 mají shora uvedené významy a Z značí odstranitelnou skupinu, jako je například atom chloru, mesyloxy-skupina, tosyloxy-skupina nebo trifluoracetátová skupina, nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI



v němž R_1 a R_2 mají shora uvedené významy, přičemž se reakce provádí v organickém rozpouštědle, a získaná sloučenina obecného vzorce se popřípadě převede na příslušnou sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický prostředek, který jako účinnou látku obsahuje shora popsané sloučeniny obecného vzorce I.

Jakožto výhodné sloučeniny obecného vzorce I se uvádějí následující sloučeniny:

α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 /E/- α -/2,6-dichlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/3,4-dichlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-nitrofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-aminofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-ureidofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-thienyloxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/1-naftyloxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-naftyloxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/4-kyanofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/3-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/4-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -/2-methylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,

/E/- α -2,6-dimethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 /E/- α -4-nitrofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -3,4-dimethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -2-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -4-acetylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -3-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -4-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -4-kyano-3-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -2-kyanofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -3-kyanofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -4-methylsulfonylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -2-thienyl/- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3-chlorfenyl/- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -4-chlorfenyl/- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -2-hydroxyfenyl/- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3,4-methylendioxyfenyl/- β -methylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3-methoxyfenyl/- β -methylaminomethylethylen,
 /E/- α -3-hydroxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen,
 α -3,4-methylendioxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen
 α -fenoxy- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -3,4-dichlorfenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -4-nitrofenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-aminofenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-ureidofenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-thienyloxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -1-naftyloxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -2-naftyloxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -2-thienyl/- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3-chlorfenyl/- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -4-chlorfenyl/- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3,4-methylendioxyfenyl/- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -fenoxy- α -3-methoxyfenyl/- β -dimethylaminomethylethylen,
 α -3,4-methylendioxyfenoxy/- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylen
 α -fenoxy- α -fenyl- β -propargylaminomethylethylen a
 pokud není uvedeno, buď jednotlivé Z a E isomery, nebo jejich
 směsi a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s aminem obecného
 vzorce III je redukční aminace, která se může provádět vhodným
 redukčním činidlem, například alkalickým borhydridem, jako NaBH_4
 nebo $\text{Na BH}_3\text{CN}$. Reakce se může provádět ve vhodném organickém roz-
 pouštědle jako je například alifatický alkohol, s výhodou v niž-
 ším alkanolu, například v methanolu nebo v ethanolu, při teplotě
 0 až 20 °C, v přítomnosti nadbytku aminu obecného vzorce III, jak
 je popsáno například v J. Med. Chem. 1980, 23, 750.

Redukce sloučeniny obecného vzorce IV se může provádět
 obecně běžnými způsoby, používanými pro redukci amidů, například
 zpracováním lithiualuminiumhydridem $[\text{LiAlH}_4]$, aluminiumhydridem
 $[\text{AlH}_3]$ nebo borhydridem $[\text{BH}_3]$ v inertním organickém rozpouštědle
 bezvodém, s výhodou v alifatickém etheru, například v diethyl-
 etheru nebo v tetrahydrofuranu, nebo ve směsi těchto rozpouště-

del, při teplotě přibližně 0 až přibližně 20 °C, jak je popsáno například v J. Med. Chem. 1981, 24, 982, nebo zpracováním alkalickým borhydridem, například borhydridem sodným / NaBH_4 / v přítomnosti alkalických kovů, jak je popsáno například v Tetr. Lett. 1969, 4555.

Ve sloučenině obecného vzorce V. Z ve významu odstranitelné skupiny znamená například atom chloru nebo mesyloxyskupinu, tosyloxyskupinu nebo trifluoracetátovou skupinu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V s aminem obecného vzorce VI je běžná nukleofilní substituce, dobře popsaná v literatuře. Reakce se s výhodou provádí ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methanol nebo ethanol, dioxan, tetrahydrofuran, nebo jejich směsi, při teplotě přibližně 20 °C až přibližně 100 °C.

Sloučenina obecného vzorce I se může převádět, jak shora uvedeno, na jinou sloučeninu obecného vzorce I o sobě známými způsoby. Například se může volná hydroxyskupina etherifikovat reakcí se vhodným alkylhalogenidem v přítomnosti zásady, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, hydrid sodíku, NaNH_2 , methoxid sodný nebo ethoxid sodný, v rozpouštědle, vybraném vhodně ze souboru, zahrnujícího například methanol, ethanol, dioxan, aceton, dimethylformamid, hexamethylfosfortriamid, tetrahydrofuran, voda a jejich směsi, při teplotě s výhodou přibližně 0 °C až přibližně 150 °C.

Alkylace volné aminoskupiny se může provádět o sobě známými způsoby. Například sloučenina obecného vzorce I, kde jeden ze symbolů R_1 a R_2 má shora uvedený význam a znamená atom vodíku, se může alkylovat za získání odpovídajícího alkylového, alkenylového, alkinylového nebo aralkylového derivátu. Alkylační reakce se může provádět například zpracováním vhodným alkylhalogenidem, alkenylhalogenidem, alkinylhalogenidem nebo aralkylhalogenidem, nebo reaktivním esterem, například tosylátem nebo mesylátem vhodného alkoholu. Alkylace se může provádět buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, jako je například alifatický alkohol, jako ethanol nebo methanol, glykol, jako ethylenglykol nebo propylenglykol, benzen nebo dimethylformamid, nebo v přítomnosti směsi těchto rozpouštědel a v přítomnosti prostředku, vázajícího kyselinu, jako je triethylamin, alkalický uhličitan nebo alkalický hydrogenuhličitan, nebo v přítomnosti nadbytku aminu, při teplotě od teploty místnosti po teplotu varu rozpouštědla. Takové způsoby jsou popsány například v J. Org. Chem. 1938, 2, 139; Org. Synt. Coll., svazek II, 1943, 183; J. Amer. Chem. Soc., 1932, 54, 4457.

Monoalkylace se také může provádět způsoby, popsány v J. Org. Chem. 1975, 40, 3453; J. Chem. Soc., 1969, 2223; J. Med. Chem. 1974, 17, 654.

Také případné převádění sloučeniny obecného vzorce I na sůl, jakož také převádění soli na volnou sloučeninu obecného vzorce I a dělení směsi isomerů na jednotlivé isomery se mohou provádět o sobě známými způsoby.

Dělení směsi geometrických isomerů se může provádět například frakcionovanou krystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

Dělení isomerů, například Z isomerů a E isomerů, na jednotlivé isomery se může provádět na konečně získané sloučenině obecného vzorce I, nebo na jejích meziproduktech.

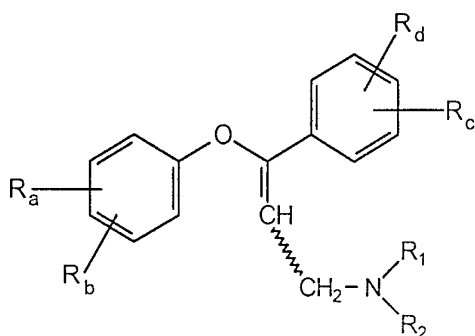
Při shora popsaných způsobech se popřípadě mohou chránit funkční skupiny, které jsou reaktivní, vhodnými chráničemi skupinami, které se po reakci o sobě známými způsoby odštěpí; takové způsoby jsou rovněž v chemické literatuře popsány.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou získat redukcí sloučeniny obecného vzorce II, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, na odpovídající alkohol a převedením alkoholické skupiny na uvolňovanou skupinu Z, jak bylo shora uvedeno. Redukce sloučeniny obecného vzorce II se s výhodou provádí s alkalickým borhydridem, například borhydridem sodným vzorce NaBH_4 , v nižším alkanolu. Následující konverze alkoholické skupiny na uvolňovanou skupinu Z se může provádět reakcí například mesylchloridu nebo tosylchloridu, nebo reaktivního derivátu trifluoroctové kyseliny, například trifluoroctové kyseliny ve formě anhydridu na alkalickou sůl alkoholu v aprotickém dipolárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, takže se získá sloučenina obecného vzorce V, kde znamená Z mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu, nebo popřípadě trifluoracetátovou skupinu. Reakcí alkoholu s trifenylyfosfinem a tetrachlormethanem, jak je popsáno v J. Org. Chem. 1972, 37, 1466 se obdobně může získat sloučenina obecného vzorce V, kde Z znamená atom chloru.

Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsoby podle vynálezu, se může používat jako léčiv, zvláště jako léčiv, působících na centrální nervový systém, zvláště jako léčiv proti depresím, proti obezitě a jako prostředků pro odvykání závislosti na kouření a na alkoholu.

Antidepresivní působení se hodnotí například zkouškami na myších na základě prevence reserpinem navozeného blepharospasmu a hypotermie. Reserpin se podává v dávce 2,4 mg/kg endoperitoneálně a zkoušené sloučeniny se podávají orálně 30 minut před podáním reserpinu. Zaznamenává se blepharospasmus /hodnoceno způsobem, popsaným Rubinem E. a kol. v J. Pharmacol., 1957, 120, 125/ a měří se tělesná teplota /rektálním termočlánkem/ za hodinu a popřípadě za 4 hodiny po podání reserpinu. Hodnoty účinnosti epresentativní skupiny sloučenin obecného vzorce I, připravených způsoby podle vynálezu, ve srovnání se srovnávacími sloučeninami jsou uvedeny v tabulce.

Tabulka



R _a	R _b	R _c	R _d	R ₁	R ₂	Isomer	BLEPH/ED ₅₀ mg/kg/p.os	HYPOTH/ED ₅₀ mg/kg/p.os
H	H	H	H	H	CH ₃	Z	0,8	0,8
H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Z	0,5	1,4
H	2-Cl	H	H	H	CH ₃	E	1,1	1,2
H	2-Cl	H	H	H	CH ₃	Z	0,7	0,2
3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	Z	1,2	1,3
H	H	3,4-OCH ₂ O-	H	H	CH ₃	E	1,0	1,4
H	H	3,4-OCH ₂ O-	H	H	CH ₃	Z	2,2	2,4
Imipramin							24,1	10,2

BLEPH = blepharospasmus

HYPOTH = hypotermie

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsoby podle vynálezu, jsou účinné při regulaci biogenní aminové rovnováhy, například při inhibici zpětného přijímání noradrenalinu a/nebo dopaminu a/nebo serotoninu. Proto se může sloučenin obecného vzorce I používat při zmírňování, ošetřování a léčení četných onemocnění, která jsou citlivá na změny biogenní aminové rovnováhy. Pro jejich účinnost se sloučenin obecného vzorce I může používat nejen jako antidepresantů, ale také jako prostředků proti obezitě a při odvykání závislosti na kouření a na alkoholu.

Toxicita sloučenin obecného vzorce I je nízká, a proto se jich v lékařství může bezpečně používat. Myším, kterým byla 9 hodin odmítnuta strava, se podávaly orálně jedním podáním vzrůstající dávky a pak se ponechaly v klidu a normálně krmily. Orientační akutní toxicita /LD₅₀/ zajišťovaná sedmý den po ošetření.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat v různých formách dávkovacích, například orálně ve formě tablet, kapslí, tablet povlečených cukrem nebo filmem, kapalných roztoků nebo suspenzí; rektálně ve formě čípků, parenterálně například intramuskulárně nebo intravenózně vstřikováním nebo infuzí. Velikost dávky závisí na stáří, na hmotnosti, na stavu pacienta a na způsobu podávání. Například dávka, přizpůsobená pro orální podání

dospělému nemocnému, sloučeniny /Z/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenu je přibližně 2 až 100 mg na jednu dávku, přičemž se dávka podává 1 až 5 krát denně.

Vynález se tedy týká také farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodným excipientem /který může být nosičem nebo ředidlem/. Farmaceutické prostředky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I, se zpravidla připravují o sobě známými způsoby a podávají se ve farmaceuticky vhodné formě.

Například pevné, orální formy mohou obsahovat spolu s účinnou látkou obecného vzorce I ředidla, například laktózu, dextrózu, sacharózu, celulózu, kukuřičný škrob nebo bramborový škrob; mazadla, například oxid křemičitý, mastek, stearovou kyselinu, stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý a/nebo polyethylenglykoly; pojidla, například škroby, arabské klovatiny, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu nebo polyvinylpyrrolidon; rozdělovací prostředky, například škrob, kyselinu alginovou, algináty nebo natriumglykolát; šumivé směsi; barviva; sladidla; smáčedla, jako například lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmaceuticky neúčinné látky, používané ve farmaceutických prostředcích. Takové farmaceutické prostředky se mohou vyrábět o sobě známými způsoby například míšením granulací, tabletováním, povlékáním cukrem nebo povlékáním filmem.

Kapalné disperze pro orální podávání jsou například sirupy, emulze nebo suspenze. Sirupy mohou obsahovat jako nosiče například sacharózu nebo sacharózu s glycerinem a/nebo manitolem, a/nebo sorbitolem.

Suspenze a emulze mohou obsahovat jako nosiče například přírodní klovatinu, agar, natriumalginát, pektin, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu nebo polyvinylalkohol. Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární vstřikování mohou obsahovat spolu s účinnou látkou obecného vzorce I farmaceuticky vhodný nosič, například sterilní vodu, olivový olej, ethyloléat, glykoly, například propylenglykol a popřípadě vhodné množství lidokainhydrochloridu.

Roztoky pro intravenózní vstřikování nebo pro infuze mohou obsahovat jako nosič například sterilní vodu, nebo s výhodou mohou mít formu sterilního, vodného isotonického fyziologického roztoku.

Čípky mohou obsahovat spolu s účinnou látkou obecného vzorce I farmaceuticky vhodný nosič, například kokosové máslo, polyethylenglykol, polyoxyethylensorbitanový ester mastné kyseliny jako povrchové aktivní látku, nebo lecitin.

Následující příklady praktického provedení vynález objasňují, nijak jej však neomezuji.

Příklad 1

Roztok 1,12 g / 5×10^{-3} mol/ /E/ 3-fenoxy-3-fenylpropenal a 2 ml / $2 \times 5 \times 10^{-2}$ mol/ 36% vodného methylaminu v 8 ml methanolu

se nechá reagovat s 0,19 g / 5×10^{-3} mol/ natriumborhydridu vzorce NaBH_4 , přidávaného po částech za míchání po dobu 45 minut při udržování teploty pod 10°C . Reakční teplota se nechá stoupnout na teplotu místnosti a po jedné hodině se směs vlije do vody, extrahuje se ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha.

Zbytek se čistí chromatografií (mobilní fáze: Chloroform/methanol/ 30% hydroxid amonný v poměru 190/10/1, čímž se získá 2,73 g volné zásady, která se zpracovává 0,176 g kyseliny fumarové v systému methanol/diethylether. Tak se získá 0,68 g /E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarátu o teplotě tání 121 až 124°C .

Podobně a popřípadě za použití vhodných činidel k získání soli se mohou získat následující sloučeniny:

/Z/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát o teplotě tání 140 až 144°C ,

α -fenoxy- α -fenyl- β -propargylaminomethylethylenfumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 131 až 136°C , a ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 126 až 127°C ,

α -/2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 165 až 167°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 140 až 141°C ,

α -/2-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 152 až 155°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 177 až 181°C ,

α -/3-hydroxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání $193,5$ až 198°C ,

α -/3,4-dichlorfenoxy/- α -fenyl/- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 137 až 141°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 159 až 162°C ,

α -/4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl/- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 144 až 148°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 135 až 140°C ,

α -/4-kyanfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 159 až 163°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 130 až 136°C ,

α -/3-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methalaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 123°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 174 až 178°C ,

α -/4-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 147 až 150°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 136 až 138°C ,

α -/2-methylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání $139,5$ až 140°C , ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 179 až 182°C ,

α -/2,6-dimethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 181,5 až 184 °C,

α -/4-nitrofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 153,5 °C,

α -/3,4-dimethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru /fumarát/ o teplotě tání 100 až 105 °C, ve formě /Z/ isomeru /hemifumarát/ o teplotě tání 145 až 149 °C,

α -/2-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 145,5 až 149,5 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 185 až 191 °C,

α -/4-acetyl-fenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenfumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 77 až 87 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 118 až 122 °C,

α -/3-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 112 až 119 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 128 až 131 °C,

α -/4-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 128 až 136 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 172 až 178 °C,

α -/4-kyano-3-methoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 176 až 179 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 186 až 190 °C,

α -/2-kyanofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 185 až 191 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 148 až 153 °C,

α -/3-kyanofenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 147 až 151 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 118 až 123 °C,

α -/4-methylsulfonylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 145 až 150 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 143 až 147 °C,

α -fenoxy- α -/2-thienyl/- β -methylaminomethylethylen,

α -fenoxy- α -/3-chlorfenyl/- β -methylaminomethylethylen,

α -fenoxy- α -/3,4-methylendioxyfenyl/- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 145 až 149 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 147 až 151 °C,

α -/fenoxy/- α -/3-methoxyfenyl/- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 135,5 až 138,5 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 144,5 až 148,5 °C.

Příklad 2

Připraví se in situ suspenze aluminiumhydridu přidáním roztoku 1,3 g / 1×10^{-2} mol/ chloridu hlinitého v 30 ml etheru do míchané suspenze 1,2 g / 3×10^{-2} mol/ lithiualuminiumhydridu v 75 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 30 ml etheru při teplotě 10 až 15 °C. Roztok 2,53 g / 1×10^{-2} mol/ /E/ N-methyl- α -fenoxy-cinnamoylamidu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu se nakape do dříve připravené suspenze. Reakční směs se míchá při teplotě 30 až 35 °C po dobu čtyř hodin, pak se ochladí a provede se rozklad přidáním 3 ml vody, 3 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a 5 ml vody. Směs se zfiltruje a odpaří se do sucha. Zbytek se čistí chromatografií /mobilní fáze: chloroform/methanol/30% hydroxid amonný v poměru 190:10:1/, čímž se získá 1,05 g volné zásady, která se zpracuje 0,25 g kyseliny fumarové v systému methanol-diethylether, čímž se získá 0,9 g /E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarátu o teplotě tání 121 až 124 °C.

Obdobně a popřípadě za použití vhodného činidla k převedení na sůl, se mohou získat následující sloučeniny:

/Z/ α -fenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát o teplotě tání 140 až 144 °C,

α -2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 165 až 167 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 140 až 141 °C,

α -2-chlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 152 až 155 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 177 až 181 °C,

α -3,4-dichlorfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 137 až 141 °C, ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 159 až 162 °C,

α -4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 144 až 148 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 135 až 140 °C,

Příklad 3

Do míchané suspenze 0,19 g / $4,77 \times 10^{-3}$ mol/ 60% hydridu sodného v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 10 °C přidá 1,08 g / $4,77 \times 10^{-3}$ mol/ /E/ 3-fenoxycinnamylalkoholu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Ponechá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá po kapkách roztok 0,85 g / $4,5 \times 10^{-3}$ mol/ p-toluensulfonylchloridu v 7 ml bezvodého tetrahydrofuranu a po dobu čtyř hodin se udržuje na teplotě 40 °C. Směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha. Surový zbylý olej /1,7 g/ se použije pro další stupeň bez jakéhokoliv čištění.

Do roztoku 1,7 g / $4,4 \times 10^{-3}$ mol/ surového tosylátu v 30 ml methylenchloridu se přidá za míchání při teplotě místnosti 0,90 ml / $13,2 \times 10^{-2}$ mmol/propargylaminu. Po jedné hodině se reakční směs udržuje na teplotě 50 až 60 °C po dobu tří hodin. Pak se získaný zbytek čistí chromatografií /mobilní fáze: ethylacetát/hexan v poměru 100:100/, čímž se získá volná zásada, která se zpracuje 0,088 g kyseliny fumarové v systému methanol-diethylether. Tak se získá 0,22 g /E/α-fenoxy-α-fenyl-β-propargylaminomethylethylenfumarátu o teplotě tání 131 až 136 °C.

Podobným způsobem a popřípadě za použití vhodného činidla k převádění na sůl se získají následující sloučeniny:

/Z/ α-fenoxy-α-fenyl-β-methylaminomethylethylenhemifumarát o teplotě tání 140 až 144 °C,

α-/2-ethoxyfenoxy/-α-fenyl-β-methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 165 až 167 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 140 až 141 °C,

α-/2-chlorfenoxy/-α-fenyl-β-methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 152 až 155 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 177 až 181 °C,

α-/3,4-dichlorfenoxy/-α-fenyl-β-methylaminomethylethylenhemifumarát ve formě /E/ isomeru o teplotě tání 137 až 141 °C, ve formě /Z/ isomeru o teplotě tání 159 až 162 °C,

Příklad 4

Směs 3,0 g / $1,18 \times 10^{-2}$ mol/ /E/ methyl-3-fenoxycinnamátu /Gazz. Chim. ital. 1981, 111, 249/ a 15 ml 36% vodného methylaminu v 35 ml dioxanu se vnese do bomby při teplotě 80 °C na dvě hodiny. Po ochlazení se roztok zkoncentruje, vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha. Surový zbytek /E/ N-methyl-α-fenoxycinnamoylamidu se používá pro další stupeň bez jakéhokoliv čištění.

Příklad 5

Roztok 0,6 g / $2,5 \times 10^{-3}$ mol/ /Z/ α-fenoxy-α-fenyl-β-methylaminomethylethylenu a 1,65 ml 37% vodného formaldehydu v 10 ml methanolu se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 45 minut. Roztok se ochladí a po malých částech se přidává 0,165 g / $4,37 \times 10^{-3}$ mol/ borhydridu sodného při teplotě 10 °C za míchání v průběhu 30 minut. Po jedné hodině se roztok vlije do vody, extrahuje se ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha, čímž se získá 0,56 g volné zásady, která se zpracovává 0,27 g kyseliny fumarové v systému methanol-dimethyl-ether, čímž se získá 0,6 g /Z/ α-fenoxy-α-fenyl-β-dimethylaminomethylethylenfumarátu o teplotě tání 138 až 140 °C.

Podobným způsobem a popřípadě za použití vhodného činidla k převedení na sůl se získá následující sloučenina:

/E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -dimethylaminomethylethylenfumarát o teplotě tání 168 až 170 °C,

Příklad 6

Do roztoku 2,39 g $/1 \times 10^{-2}$ mol/ /E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenu v 20 ml methanolu se přidá 0,58 g $/5 \times 10^{-3}$ mol/ kyseliny fumarové v 10 ml methanolu k získání dokonalého roztoku, který se odpaří do sucha. Zbytek se vyjme do diethyletheru a zfiltruje se, čímž se získá 2,50 g /E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarátu o teplotě tání 121 až 124 °C.

Podobně se ve formě hemifumarátu získají následující sloučeniny:

/Z/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen o teplotě tání 140 až 144 °C,

/E/ α -2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen o teplotě tání 165 až 167 °C,

/Z/ α -2-ethoxyfenoxy/- α -fenyl- β -methylaminomethylethylen o teplotě tání 140 až 141 °C,

/E/ α -4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl/- β -methylaminomethylethylen o teplotě tání 144 až 148 °C,

/Z/ α -4-trifluormethylfenoxy/- α -fenyl/- β -methylaminomethylethylen o teplotě tání 135 až 140 °C.

Příklad 7

Tablety o hmotnosti vždy 150 mg a obsahující 500 mg účinné látky se mohou vyrábět následujícím způsobem:

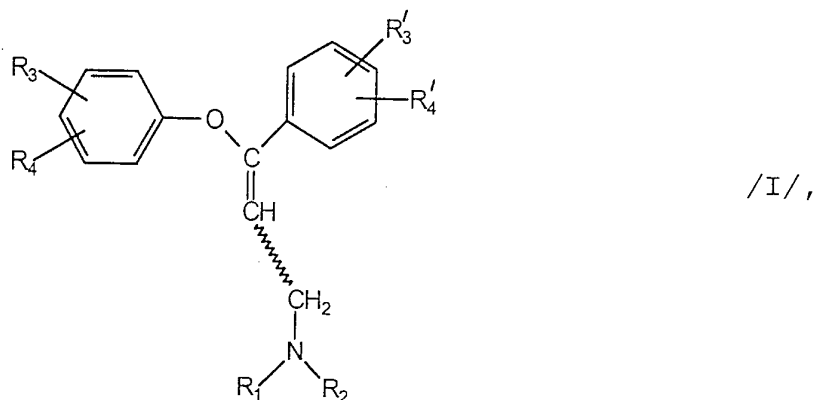
Složení /pro 10 000 tablet/:

/E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát	500 g
laktóza	710 g
kukuřičný škrob	237,5 g
práškový mastek	37,5 g
stearát hořečnatý	15 g

/E/ α -fenoxy- α -fenyl- β -methylaminomethylethylenhemifumarát, laktóza a polovina kukuřičného škrobu se smísí; směs se pak protlačuje sítím s otvory o průměru 0,5 mm. Kukuřičný škrob $/18$ g/ se suspenduje v teplé vodě $/180$ ml/. Získaná pasta se granuluje na prášek. Granule se vysuší, zpracují se na sítu o velikosti ok 1,4 mm, pak se přidá zbylý škrob, mastek a stearát hořečnatý, pečlivě se promísí a směs se zpracuje na tablety za použití razidla o průměru 8 mm.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Fenoxyalkenylenové deriváty aminů obecného vzorce I



kde znamená

R_3 a R_4 nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou atomem fluoru, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce $-COR_{12}$, kde R_{12} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_3' znamená atom vodíku, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

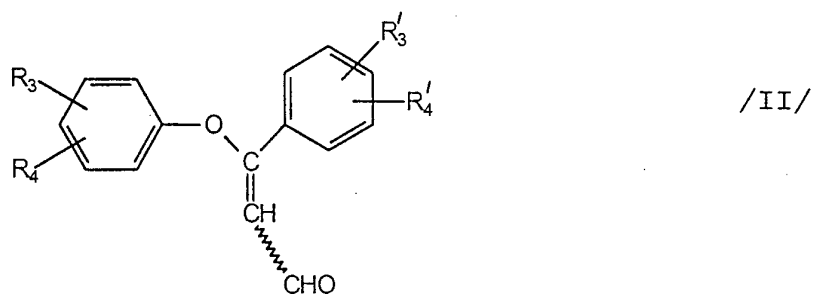
R_4' znamená atom vodíku nebo R_3 a R_4 spolu dohromady tvoří methylenedioxy skupinu,

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo propargylovou skupinu,

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, kde obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



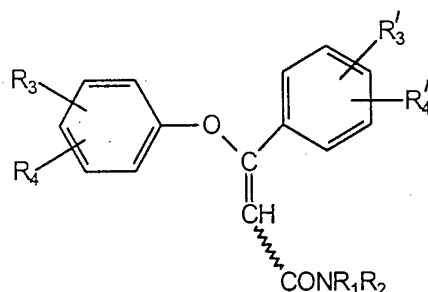
kde R_3 , R_4 , R'_3 a R'_4 mají význam uvedený v nároku 1, s aminem obecného vzorce III



/III/

kde R_1 má význam uvedený v nároku 1, v přítomnosti redukčního činidla, a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I alkyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 má význam uvedený v nároku 1 a R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I na svoji sůl a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů na jednotlivé isomery.

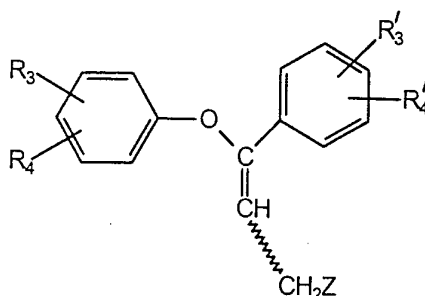
3. Způsob přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, kde obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se redukuje sloučenina obecného vzorce IV



/IV/

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_3 a R'_4 mají význam uvedený v nároku 1, přičemž redukce se provádí hydridovým redukčním činidlem v inertním bezvodém rozpouštědle, nebo ve směsi rozpouštědel, a popřípadě se převede sloučenina obecného vzorce I na svoji sůl a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů na jednotlivé isomery.

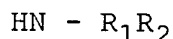
4. Způsob přípravy fenoxyalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, kde obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



/V/

kde R_3 , R_4 , R'_3 a R'_4 mají význam uvedený v nároku 1 a Z znamená odstupující skupinu, jako je atom chloru, mesyloxyskupina

tosyloxyskupina nebo trifluoracetátová skupina, s aminem obecného vzorce VI



/VI/

kde R_1 a R_2 mají význam uvedený v nároku 1, přičemž reakce se provádí v organickém rozpouštědle, a popřípadě se převede sloučenina obecného vzorce I na svoji sůl a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů na jednotlivé isomery.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje fenoxýalkenýlenové deriváty aminů obecného vzorce I podle nároku 1.

6. Fenoxýalkenýlenové deriváty aminů obecného vzorce I podle nároku 1, v němž

R_3 a R_4 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nesubstituovaný nebo substituovaný atomem fluoru, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{COR}_{12}$,

v němž R_{12} je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, a

ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Způsob přípravy fenoxýalkenýlenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II podle nároku 2, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III podle nároku 2, v němž R_1 má význam uvedený v nároku 1, v přítomnosti redukčního činidla a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě alkyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 má význam uvedený v nároku 1 a R_2 znamená alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

8. Způsob přípravy fenoxýalkenýlenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se redukuje sloučenina obecného vzorce IV podle nároku 3, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, přičemž se redukce provádí hydridovým redukčním činidlem v inertním bezvodém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel a získaná sloučenina obecného vzorce se popřípadě převede na příslušnou sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

9. Způsob přípravy fenoxýalkenylenových derivátů aminů obecného vzorce I podle nároku 1, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce V podle nároku 4, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6, Z má význam uvedený v nároku 4 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1, nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI podle nároku 4, v němž R_1 a R_2 mají významy uvedené v nároku 1, přičemž se reakce provádí v organickém rozpouštědle a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na příslušnou sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.
10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje fenoxýalkenylenové deriváty aminů obecného vzorce I podle nároku 1, v němž R_3 a R_4 mají významy uvedené v nároku 6 a ostatní symboly mají významy uvedené v nároku 1.

Konec dokumentu
