



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

УКРАЇНА

(19) UA (11) 41345 (13) C2

(51) 7 C07C217/72, 215/54, 215/62, 215/30,
217/74, 219/22, 323/32, C07D319/18,
A61K31/137, A61P29/02

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКА 1-ФЕНІЛ-3-ДИМЕТИЛАМІНОПРОПАЛУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ
ЗНЯТТЯ БОЛЮ І АНАЛЬГЕТИК

(21) 95073330

(22) 14.07.1995

(24) 17.09.2001

(31) P 4426245.0

(32) 23.07.1994

(33) DE

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Бушманн Хельмут, DE, Штрассбургер Вольфганг, DE, Фридрихс Елмар, DE

(73) ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

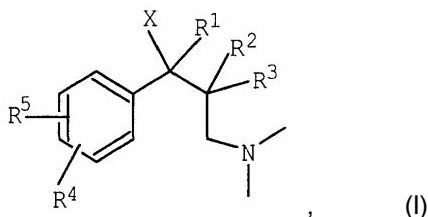
(56) EP-A-0176049.

CHEMICAL ABSTRACTS, т. 54, № 20, 25 октября 1960, Колумбус, Огайо, US; реферат № 20963с, I.N. NAZAROV и др. "Синтетические анальгетические вещества", с. 20963; столб. 1.

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, т. 57, № 9, сентябрь 1968, с. 1487-1493, N.D. POTTI и др. "Использование 3-азабицикло(3.2.1)октана в реакции Маниха".

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, т. 59, № 7, июль 1970, с. 1038-1041, PYARE PARIMOO и др. "Новые компоненты: несколько потенциальных и химиотерапевтических агентов, полученных с кетонов аралкила".

(57) 1. Соединение 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I



где

X представляет собой OH, F, Cl, H или группу OCOR^6 , где R^6 - C_{1-3} -алкил,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу,

R^2 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу, а R^3 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют

C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и, когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-О-З, где Z - это H, C_{1-3} -алкил, $\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-алкил})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-алкил})$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-алкил})$ или $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$, где R^7 - орто- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-алкил}$, или мета-, или пара- $\text{CH}_2\text{N(R}^8)_2$, где R^8 - C_{1-4} -алкил, или 4-морфолино, или R^4 представляет

собой мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-Cl, мета-F или мета- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F, орто-OH, орто-O- C_{2-3} -алкил, пара-F или пара- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, или,

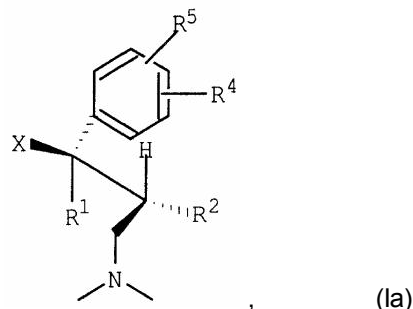
когда R^5 представляет собой пара-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил,

R^4 представляет собой мета-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил, или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- или 3,4- OCH=CHO- ,

в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот, обладающее терапевтической активностью.

2. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что X представляет собой OH, F, Cl или H, R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу, R^2 - H или CH_3 , R^3 - H или CH_3 , и, когда R^5 - H, то R^4 представляет собой мета- OC_{1-3} -алкил, мета-OH, мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-F, мета-Cl, мета- CH_3 , мета- CF_2H или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 - пара-Cl или пара-F, то R^4 представляет собой мета-Cl, или мета-F, или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- .

3. Соединения по п. 1 или п. 2, **отличающиеся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia



4. Способ получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которой X представляет собой OH,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу, R^2 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу, а R^3 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и,

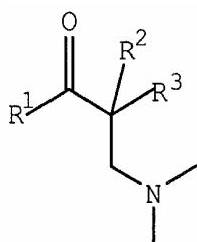
когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-О-З, где Z - это H, C_{1-3} -алкил,

(19) UA (11) 41345 (13) C2

$\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-алкил})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-алкил})$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-алкил)}$ или $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$, где R^7 - орто- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-алкил}$ или мета-, или пара- $\text{CH}_2\text{N(R}^8)_2$, где R^8 - $\text{C}_{1-4}\text{-алкил}$ или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- Cl , мета- F или мета- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F , орто- OH , орто- $\text{O-C}_{2-3}\text{-алкил}$, пара- F или пара- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, или, когда R^5 представляет собой пара- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$, R^4 представляет собой мета- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$, или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- или 3,4- OCH=CHO- ,

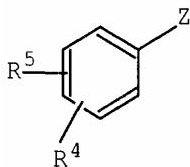
в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот,

отличающийся тем, что β -диметиламинокетон формулы II



(II)

подвергают взаимодействию с металлорганическим соединением формулы III



(III)

в котором Z представляет собой MgCl , MgBr , MgI или Li .

5. Способ по п. 4, **отличающийся** тем, что R^2 - H или CH_3 , R^3 - H или CH_3 , и, когда R^5 - H , то R^4 представляет собой мета- $\text{OC}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- OH , мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- F , мета- Cl , мета- CH_3 , мета- CF_2H , или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 - пара- Cl или пара- F , то R^4 представляет собой мета- Cl или мета- F , или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- .

6. Способ по п. 4 или п. 5, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia.

7. Способ получения соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в котором X представляет собой H , R^1 представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу, R^2 представляет собой H или $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу, а R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют $\text{C}_{4-7}\text{-циклоалкильный}$ радикал, и, когда R^5 представляет собой H , R^4 представляет собой мета- O-Z , где Z - это H , $\text{C}_{1-3}\text{-алкил}$, $\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-алкил})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-алкил})$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-алкил})$ или $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$, где R^7 - орто- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-алкил}$, или мета-, или пара- $\text{CH}_2\text{N(R}^8)_2$, где R^8 - $\text{C}_{1-4}\text{-алкил}$ или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- Cl , мета- F или мета- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F ,

орто- OH , орто- $\text{O-C}_{2-3}\text{-алкил}$, пара- F или пара- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, или,

когда R^5 представляет собой пара- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$,

R^4 представляет собой мета- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- или 3,4- OCH=CHO- ,

в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот,

отличающийся тем, что соединение формулы I, в котором X представляет собой Cl , $\text{R}^1\text{-R}^5$ - как определено выше, подвергают взаимодействию с борогидридом цинка, цианоборогидридом цинка и/или цианоборогидридом олова.

8. Способ по п. 7, **отличающийся** тем, что R^2 - H или CH_3 , R^3 - H или CH_3 , и, когда R^5 - H , то R^4 представляет собой мета- $\text{OC}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- OH , мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- F , мета- Cl , мета- CH_3 , мета- CF_2H , или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 - пара- Cl или пара- F , то R^4 представляет собой мета- Cl или мета- F , или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- .

9. Способ по п. 7 или п. 8, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia.

10. Способ получения соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в котором X представляет собой F ,

R^1 представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу,

R^2 представляет собой H или $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу, а R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-4}\text{-алкильную}$ группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют $\text{C}_{4-7}\text{-циклоалкильный}$ радикал, и,

когда R^5 представляет собой H , R^4 представляет собой мета- O-Z , где Z - это H , $\text{C}_{1-3}\text{-алкил}$, $\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-алкил})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-алкил})$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-алкил})$ или $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$, где R^7 - орто- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-алкил}$, или мета-, или пара- $\text{CH}_2\text{N(R}^8)_2$, где R^8 - $\text{C}_{1-4}\text{-алкил}$ или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- Cl , мета- F или мета- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F , орто- OH , орто- $\text{O-C}_{2-3}\text{-алкил}$, пара- F или пара- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, или, когда R^5 представляет собой пара- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$,

R^4 представляет собой мета- Cl , -F , -OH или $\text{-O-C}_{1-3}\text{-алкил}$, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- или 3,4- OCH=CHO- ,

в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот, **отличающийся** тем, что соединение формулы I, в котором X представляет собой OH , $\text{R}^1\text{-R}^5$ - как определено выше, подвергают взаимодействию с трифторидом диметиламиносеры в растворителе.

11. Способ по п. 10, **отличающийся** тем, что R^2 - H или CH_3 , R^3 - H или CH_3 , и, когда R^5 - H , то R^4 представляет собой мета- $\text{OC}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- OH , мета- $\text{S-C}_{1-3}\text{-алкил}$, мета- F , мета- Cl , мета- CH_3 , мета- CF_2H , или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 - пара- Cl или пара- F , то R^4 представляет собой мета- Cl или мета- F , или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4- OCH=CH- .

12. Способ по п. 10 или п. 11, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia.

13. Способ получения соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в котором $X = Cl$,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу, R^2 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу, а R^3 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и, когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-O-Z, где Z – это H, C_{1-3} -алкил, $PO(OC_{1-4}$ -алкил)₂, $CO(OC_{1-5}$ -алкил), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -алкил) или

$CO-C_6H_4-R^7$, где R^7 – орто- $OCOC_{1-3}$ -алкил, или мета-, или пара- $CH_2N(R^8)_2$, где R^8 – C_{1-4} -алкил или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-Cl, мета-F или мета- $CR^9R^{10}R^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F, орто-OH, орто-O- C_{2-3} -алкил, пара-F или пара- $CR^9R^{10}R^{11}$, или,

когда R^5 представляет собой пара-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил,

R^4 представляет собой мета-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH- или 3,4-OCH=CHO-, в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой OH, R^1-R^5 – как определено выше, подвергают взаимодействию с тионилхлоридом.

14. Способ по п. 13, **отличающийся** тем, что R^2 – H или CH_3 , R_3 – H или CH_3 , и, когда R^5 – H, то R^4 представляет собой мета- OC_{1-3} -алкил, мета-OH, мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-F, мета-Cl, мета- CH_3 , мета- CF_2H , или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 – пара-Cl или пара-F,

то R^4 представляет собой мета-Cl или мета-F, или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH-

15. Способ по п. 13 или п. 14, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia.

16. Способ получения соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в котором X представляет собой группу $OCOR^6$, где R^6 – C_{1-3} -алкил,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу, R^2 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу, а R^3 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и, когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-O-Z, где Z – это H, C_{1-3} -алкил, $PO(OC_{1-4}$ -алкил)₂, $CO(OC_{1-5}$ -алкил), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -алкил) или $CO-C_6H_4-R^7$, где R^7 – орто- $OCOC_{1-3}$ -алкил, или мета-, или пара- $CH_2N(R^8)_2$, где R^8 – C_{1-4} -алкил или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-Cl, мета-F или мета- $CR^9R^{10}R^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F, орто-OH, орто-O- C_{2-3} -алкил, пара-F или пара- $CR^9R^{10}R^{11}$, или,

когда R^5 представляет собой пара-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил,

R^4 представляет собой мета -Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH- или 3,4-OCH=CHO-,

в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой OH, R^1-R^5 – как определено выше, подвергают взаимодействию с хлоридом кислоты $Cl-COOR^6$.

17. Способ по п. 16, **отличающийся** тем, что соединения формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, находятся в виде их диастереоизомеров формулы Ia.

18. Способ снятия боли, включающий назначение терапевтически активного агента, **отличающийся** тем, что в качестве терапевтически активного агента назначают соединение 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, где X представляет собой группу OH, F, Cl, H или $OCOR^6$, где R^6 – C_{1-3} -алкил,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу,

R^2 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу, а R^3 представляет собой H или C_{1-4} -алкильную группу с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и,

когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-O-Z, где Z – это H, C_{1-3} -алкил, $PO(OC_{1-4}$ -алкил)₂, $CO(OC_{1-5}$ -алкил), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -алкил) или $CO-C_6H_4-R^7$, где R^7 – орто- $OCOC_{1-3}$ -алкил, или мета-, или пара- $CH_2N(R^8)_2$, где R^8 – C_{1-4} -алкил или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-Cl, мета-F или мета- $CR^9R^{10}R^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F, орто-OH, орто-O- C_{2-3} -алкил, пара-F или пара- $CR^9R^{10}R^{11}$, или,

когда R^5 представляет собой пара-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил,

R^4 представляет собой мета-Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH- или 3,4-OCH=CHO-, в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот.

19. Способ снятия боли по п. 18, **отличающийся** тем, что в качестве активного агента назначают соединения формулы I, где X представляет собой OH, F, Cl или H,

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкильную группу, R^2 – H или CH_3 , R_3 – H или CH_3 , и, когда R^5 – H, то R^4 представляет собой мета- OC_{1-3} -алкил, мета-OH, мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-F, мета-Cl, мета- CH_3 , мета- CF_2H , или мета- CF_3 , или пара- CF_3 , или, когда R^5 – пара-Cl или пара-F, то R^4 представляет собой мета-Cl или мета-F,

или R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH-

20. Способ снятия боли по п. 18 или п. 19, **отличающийся** тем, что в качестве активного агента назначают соединения формулы I, в котором радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, и которое находится в виде его диастереоизомеров формулы Ia.

21. Анальгетик, содержащий активный ингредиент и как минимум одно вспомогательное вещество, **отличающийся** тем, что активный ингредиент представляет собой как минимум одно соединение 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, где

X представляет собой OH, F, Cl, H или группу OCOR⁶, где R⁶ - C₁₋₃-алкил,

R¹ представляет собой C₁₋₄-алкильную группу,

R² представляет собой H или C₁₋₄-алкильную группу, а R³ представляет собой H или C₁₋₄-алкильную группу с прямой цепью, или R² и R³ вместе образуют C₄₋₇-циклоалкильный радикал, и,

когда R⁵ представляет собой H, R⁴ представляет собой мета-O-Z, где Z - это H, C₁₋₃-алкил, PO(OC₁₋₄-алкил)₂, CO(OC₁₋₅-алкил), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-алкил) или CO-C₆H₄-R⁷, где R⁷ - орто-OCOC₁₋₃-алкил, или мета-, или пара-CH₂N(R⁸)₂, где R⁸ - C₁₋₄-алкил или 4-морфолино, или R⁴ представляет собой мета-S-C₁₋₃-алкил, мета-Cl, мета-F или мета-CR⁹R¹⁰R¹¹, где R⁹, R¹⁰ и R¹¹ представляют собой H или F, орто-OH, орто-O-C₂₋₃-алкил, пара-F или пара-CR⁹R¹⁰R¹¹, или,

когда R⁵ представляет собой пара-Cl, -F, -OH или -O-C₁₋₃-алкил,

R⁴ представляет собой мета-Cl, -F, -OH или -O-C₁₋₃-алкил, или

R⁴ и R⁵ вместе представляют собой 3,4-OCH=CH- или 3,4-OCH=CHO-,

в виде диастереоизомеров или энантиомеров в форме их оснований или солей физиологически совместимых кислот.

22. Анальгетик по п. 21, **отличающийся** тем, что X представляет собой OH, F, Cl или H, R¹ представляет собой C₁₋₄-алкильную группу, R² - H или CH₃, R³ - H или CH₃, и,

когда R⁵ - H, то R⁴ представляет собой мета-OC₁₋₃-алкил, мета-OH, мета-S-C₁₋₃-алкил, мета-F, мета-Cl, мета-CH₃, мета-CF₂H или мета-CF₃, или пара-CF₃, или, когда R⁵ - пара-Cl или пара-F, то R⁴ представляет собой мета-Cl или мета-F, или R⁴ и R⁵ вместе представляют собой 3,4-OCH=CH-

23. Анальгетик по п. 21 или п. 22, **отличающийся** тем, что соединение формулы I, в котором радикалы R² и R³ имеют различные значения, находится в виде его диастереоизомеров формулы Ia.

Изобретение относится к 1-фенил-3-диметиламинопропановым соединениям, способам их получения, к применению этих веществ в качестве фармацевтически активных ингредиентов и к анальгетику на их основе.

Лечение хронических и нехронических болевых ощущений является одной из важнейших задач медицины. Это отражено в большом количестве публикаций. Так, например, 1-нафтил-3-аминопропан-1-олы с анальгетико-наркотическим эффектом известны из EP 176 049. Вторичные и третичные спирты с γ-аминогруппами описаны в J. Pharm. Sci. 59, 1038 (1970) и J. Prakt. Chem. 323, 793 (1981); фенил-диметиламинопропанола, содержащие пара-замещенный фенильный радикал, описаны в Chem. Abstr. 54, 20936c (1960) и Chem. Abstr. 63, 6912e (1965). Эти соединения обладают также анальгезирующими свойствами. Напротив, 3-диметиламинопропан-1-олы, содержащие 2 фенильных радикала, описанные в DE 3242922, имеют успокаивающий эффект. 1-фенил-пропан-1-олы, описанные в J. Pharm. Sci. 57, 1487 (1968), обладают различными фармакологическими эффектами в зависимости от γ-аза-кольца.

В течение многих лет в качестве анальгетиков при лечении боли использовались опиоиды, хотя они дают множество побочных эффектов, например, привыкание и зависимость от них, подавление респираторной деятельности, желудочно-кишечной активности и запоры. Поэтому их можно применять в течение длительного времени или в повышенных дозах только в сочетании с особыми мерами предосторожности. (Goodman, Gilman, в "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Pergamon Press, New York (1990)).

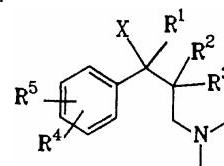
Трамадола гидрохлорид - (1RS; 2RS)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метокси-фенил)циклоксанола гидрохлорид - занимает особое положение среди анальгетиков, действующих на центральную нервную систему, поскольку этот активный ингредиент повышает длительность

притупления боли без побочных эффектов, известных для опиоидов (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)). Трамадол имеет разновидности и состоит из одинакового количества (+) и (-) энантиомеров. В живых организмах активный ингредиент образует метаболитический О-дезметил-трамадол, который также присутствует в виде смеси энантиомеров. Исследования показали, что как энантиомеры трамадола, так и энантиомеры метаболитов трамадола оказывают анальгезирующее действие (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992)).

В основу данного изобретения поставлена задача получения вещества с анальгетическим эффектом для лечения сильных болей без побочных эффектов, характерных для опиоидов. Полученные вещества также не должны проявлять таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, которые иногда возникают при лечении трамадолом.

Было обнаружено, что строгие требования, предъявляемые к получаемым веществам, выполняются для определенных 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений. Эти вещества отличаются сильным анальгетическим эффектом, значительно увеличенным по сравнению с трамадолом.

Таким образом, данное изобретение относится к соединениям 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I:



(I)

где

X представляет собой группу OH, F, Cl, H или OCOR⁶, где R⁶ - C₁₋₃-алкил,

R¹ - C₁₋₄-алкил,

R^2 - H или C_{1-4} -алкил, а R^3 - H или C_{1-4} -алкильная группа с прямой цепью, или R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} -циклоалкильный радикал, и когда R^5 представляет собой H, R^4 представляет собой мета-O-Z, где Z - H, C_{1-3} -алкил, $PO(OC_{1-4}$ -алкил)₂, $CO(OC_{1-5}$ -алкил), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -алкил) или $CO-C_6H_4-R^7$, где R^7 орто- $OCOC_{1-3}$ -алкил или мета- или пара- $CH_2N(R^8)_2$, где R^8 - C_{1-4} -алкил или 4-морфолино, или R^4 представляет собой мета-S- C_{1-3} -алкил, мета-Cl, мета-F или мета- $CR^9R^{10}R^{11}$, где R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой H или F, орто-OH, орто-O- C_{2-3} -алкил, пара-F или пара- $CR^9R^{10}R^{11}$, или

когда R^5 представляет собой в пара-положении -Cl, -F, -OH или -O- C_{1-3} -алкил, или

R^4 и R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH- или 3,4-OCH=CHO-,

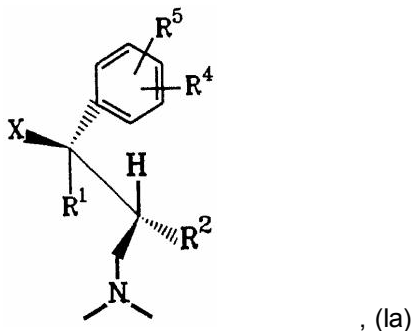
как диастереоизомерам или энантиомерам в виде их оснований или солей физиологически совместимых кислот.

Предпочтительными являются соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых X представляет собой OH, F, Cl или H, R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил, R^2 - H или CH_3 , а R^3 - H или CH_3 , и когда R^5 - H, то R^4 представляет собой в мета-положении - OC_{1-3} -алкил, -OH, -S- C_{1-3} -алкил, -F, -Cl, - CH_3 , - CF_2H или - CF_3 , или пара- CF_3 , или

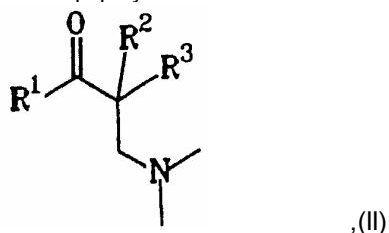
когда R^5 - пара-Cl или пара-F, то R^4 представляет собой мета-Cl или мета-F, или

R^4 или R^5 вместе представляют собой 3,4-OCH=CH-.

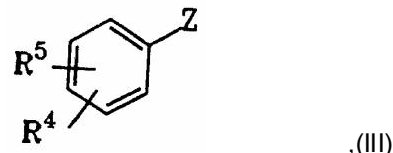
Особенно предпочтительными являются соединения 1-фенил-3-ди-метиламинопропана формулы I, в которых радикалы R^2 и R^3 имеют различные значения, в виде их диастереоизомеров конфигурации 1a



Данное изобретение также относится к способу получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых переменная X представляет собой OH, отличающемся тем, что β-диметиламинокетон формулы II

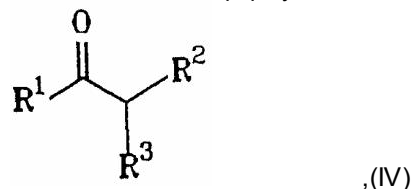


подвергают взаимодействию с металлоорганическим соединением формулы III



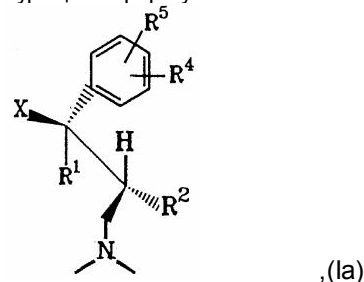
в котором Z представляет собой MgCl, MgBr, MgI или Li, образуя соединение формулы I, в котором X=OH.

Реакция β-диметиламинокетона с реагентом Grignard'a формулы III, в котором Z представляет собой MgCl, MgBr или MgI, или с органометаллическим соединением формулы III, может проводиться в алифатическом эфире, например, диэтиловом эфире и/или тетрагидрофуране, при температурах в диапазоне -70°C - +60°C. Органометаллические соединения формулы III могут быть получены заменой галогена литием в реакции соединения формулы III, в котором Z представляет собой Cl, Br или I, с раствором, например, n-бутиллития в n-гексане. β-диметиламинокетоны формулы II могут быть получены из кетонов общей формулы IV

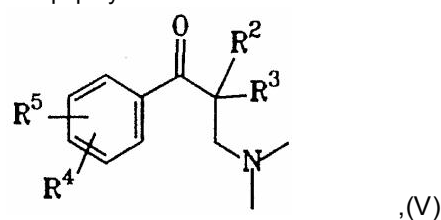


реакцией с диметиламингидрохлоридом и формальдегидом в ледяной уксусной кислоте или в C_{1-4} -алкильном спирте или реакцией с диметиламмонийэтиленхлоридом в ацетонитриле с использованием ацетилхлорида в качестве катализатора (Synthesis 1973, 703).

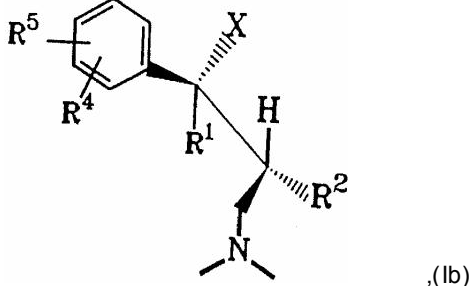
В результате реакции β-диметиламинокетона формулы II, в котором переменные R^2 и R^3 имеют разные значения, с металлоорганическим соединением формулы III получают соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I с относительной конфигурацией формулы Ia



в которых X и диметиламиногруппа расположены эритринно по отношению друг к другу. Напротив, если реакция получения 1-фенил-1-гидрокси-3-диметиламинопропанов проводилась в соответствии со способом, описанным в DD124521, т.е., если β-аминокетоны формулы V



реагировали с алкильным реагентом Grignard'a R MgHal, в результате были получены соединения с относительной конфигурацией Ib



в которых OH-группа и радикал диметиламина расположены эритроически по отношению друг к другу.

Соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых R⁴ и/или R⁵ представляют собой OH-группу, могут быть получены из соответствующих соединений 1-(4(5)-метоксифенил)-3-диметил-аминопропанола избирательным эфирным разложением гидридом диизобутилалюминия в ароматическом углеводороде, например, толуоле, при температуре в диапазоне 60-130°C (Synthesis 1975, 617).

Данное изобретение также относится к способу получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых X представляет собой H, отличающемуся тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой Cl, подвергают взаимодействию с борогидридом цинка, цианоборогидридом цинка и/или цианоборогидридом олова. Реакцию обычно проводят в растворителе, например, диэтиловом эфире и/или тетрагидрофуране, при температуре в диапазоне 0 - 30°C.

Соединения формулы I, в которых X - H, а R⁴ и/или R⁵ представляют собой OH-группу, могут быть получены из соответствующих метоксифенильных соединений путем их нагрева в течение нескольких часов с концентрированной бромоводородной кислотой (Chem. Rev. 54, 615 (1954); J. Am. Chem. Soc. 74, 1316 (1952)).

Данное изобретение, кроме того, относится к способу получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых X представляет собой F, отличающемуся тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой OH, подвергают взаимодействию с трифторидом метиламиносеры в растворителе.

Подходящие растворители включают дихлорметан, 1,1,2-трихлорэтан и/или толуол. Реакцию обычно проводят при температуре между -50°C и +30°C (Org. React. 35, 513 (1988)). Если используют соединения формулы I с X представляет собой OH, в котором R⁴ и/или R⁵ представляют собой OH-группы, эти OH-группы должны быть стабилизированы перед реакцией с соединением фтора, например, путем реакции с бензоилхлоридом.

Данное изобретение также относится к способу получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых X представляет собой Cl, отличающемуся тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой OH, подвергают взаимодействию с тионилхлоридом.

Реакцию обычно проводят в отсутствие растворителя при температуре в диапазоне 0-20°C.

Замещение OH хлором осуществляют при сохранении конфигурации.

Данное изобретение также относится к способу получения соединений 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых X представляет собой группу OCOR⁶, где R⁶ - C₁₋₃-алкил, отличающемуся тем, что соединения формулы I, в котором X представляет собой OH, подвергают взаимодействию с хлоридом кислоты Cl-COOR⁶.

Реакцию предпочтительно проводят в растворителе, например, дихлорметане, толуоле и/или тетрагидрофуране, при температуре в диапазоне -10°C - +30°C.

Соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I, в которых R⁵ - H, а R⁴ - группы мета-фосфата, карбоната, карбамата или карбоксилата, могут быть получены реакцией соответствующих 1-(3-гидроксифенил)-3-диметиламинопропановых соединений формулы I в виде их основных солей с основной солью диалкилхлорфосфата, с алкилхлорформатом, с арилизоцианатом или с хлоридом карбоновой кислоты. Эти реакции обычно проводят в растворителе, например, толуоле, дихлорметане, диэтиловом эфире и/или тетрагидрофуране, при температурах между -15°C и +110°C (Drugs of the Future 16, 443 (1991); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetrahedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)).

Соединения формулы I могут быть превращены в их соли известными способами при помощи физиологически совместимых кислот, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, метансульфоновой, муравьиной, уксусной, щавелевой, сукциновой, винной, миндальной, fumarовой, молочной, лимонной, глутаминовой и/или аспарагиновой кислоты. Образование соли предпочтительно осуществляют в растворителе, например, диэтиловом эфире, диизопропиловом эфире, алкилацетатах, ацетоне и/или 2-бутаноне. Кроме того, для получения гидрохлоридов хорошо подходит водный раствор триметилхлорсилана.

Соединения 1-фенил-3-диметиламинопропана формулы I являются токсикологически безвредными настолько, что могут применяться в качестве фармацевтически активных ингредиентов в лекарствах.

Соединения формулы I предпочтительно используют для лечения болей.

В дополнение к минимум одному соединению 1-фенил-3-диметил-аминопропана формулы I, анальгетики согласно изобретению содержат носители, наполнители, растворители, разжижители, красители и/или связующие. Выбор вспомогательных веществ и их количеств зависит от того, предназначено ли лекарство для орального, внутривенного, внутривенного, кожного, внутримышечного, внутриносового или местного применения, например, при инфекциях кожи, слизистых оболочек или глаз. Препараты в виде таблеток, драже, капсул, гранул, капель, жидкостей или сиропов пригодны для орального применения. Растворы, суспензии, легко преобразуемые сухие препараты и аэрозоли пригодны для парентерального, местного и ингаляторного применения. Соединения формулы I согласно изобретению в качестве осадка в растворенном виде или в виде наклеек, возможно, с добавками веществ, уско-

ряющих проникновение в кожу, являются препаратами, подходящими для подкожного применения. Формы препаратов, которые применяют орально или подкожно, могут обладать эффектом длительного высвобождения соединений формулы I согласно изобретению.

Количество активного ингредиента, назначаемое пациенту, может изменяться в зависимости от веса пациента, вида применения, симптомов и степени заболевания. Обычно назначают от 50 до 500 мг/кг минимум одного соединения формулы I.

Примеры.

Выход получаемых продуктов не оптимизировали.

Температуры не корректировали.

Если не указано другое, использовали петролейный эфир с точкой кипения 50-70°C. Термин "эфир" означает диэтиловый эфир.

В качестве стационарной фазы для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (0,040-0,063 мм) производства E. Merck, Darmstadt.

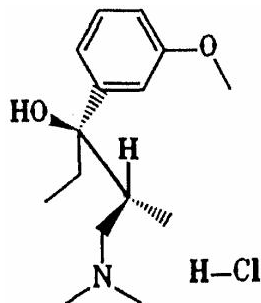
Хроматографические исследования в тонком слое проводили с использованием изготовленных заводским способом силикагелевых пластин 60 F 254 HPTLC производства E. Merck, Darmstadt.

Разделение изомеров производили в колонке Chiracel OD.

Смесевое соотношение подвижных фаз для всех хроматографических исследований выражается как объем/объем.

КТ означает комнатную температуру; т. пл. означает температуру плавления.

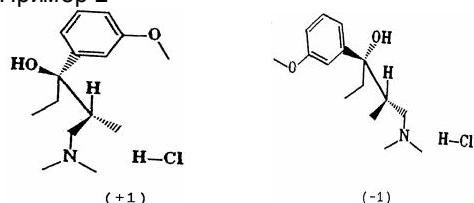
Пример 1



(2RS,3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (1) 207,63 г (1,11 моль) 3-броманизола, растворенного в 400 мл безводного тетрагидрофурана добавляли по каплям к 26,99 г (1,11 моль) стружки магния в 150 мл безводного тетрагидрофурана, так, чтобы реакционная смесь слабо кипела. После добавления 3-броманизола смесь нагревали при орошении в течение часа и затем охладили до 5-10°C. 128,30 г (0,89 моль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, растворенного в 400 мл тетрагидрофурана, добавили при этой температуре. Реакционную смесь оставили стоять в течение ночи и затем снова охладили до 5-10°C. Раствор Grignard'a разложили добавлением 300 мл 20% раствора хлорида аммония. Реакционную смесь разбавили 400 мл эфира, органическую фазу отделили, а водную фазу дважды экстрагировали 250 мл эфира. Смешанные органические фазы высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя путем дистилляции остаток (212 г) ввели в 3200 мл

2-бутанона и добавили к 120,60 г (1,11 моль) триметилхлорсилана и 20 мл воды. 121,5 г гидрохлорида (1) (38% теоретически) с т. пл. 198-199°C закристаллизовали при 4-5°C.

Пример 2



Энантиомеры (1):

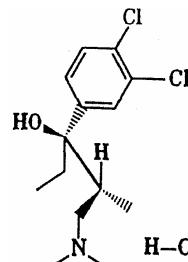
(-)-(2RS, 3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (-1)(+) - (2RS,3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (-1)

Основание выделили из (1) раствором дихлорметана/гидроксида натрия. После сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией под вакуумом. Изомеры разделили на хиральной колонке HPLC. Гидрохлориды с т. пл. 150-151°C получили из энантиомеров, полученных реакцией с триметилхлорсиланом/водой в 2-бутаноне.

(-1): выход: 42% теоретически $[\alpha]_D^{RT} = -31,8^\circ$ (с=0,99; метанол)

(+1): выход: 41% теоретически $[\alpha]_D^{RT} = +33,0^\circ$ (с=0,96; метанол)

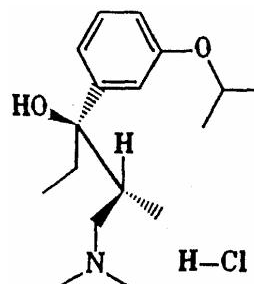
Пример 3



2RS,3RS)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-диметиламино-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (2).

39 г сырой смеси получили аналогично Примеру 1 из 15 г (105 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 35,5 г (157 ммоль) 4-бром-1,2-дихлорбензола и 3,8 г (157 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 4:1 этилацетат/метанол. Получили 14,9 г основания, из которого получили 11,2 г гидрохлорида (2) (31% теоретически) с т. пл. 183-184°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне/диизопропиловом эфире.

Пример 4

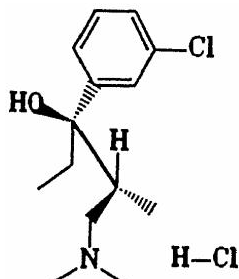


(2RS,3RS)-3-(3-изопропоксифенил)-1-диметиламино-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (3).

25 г сырой смеси получили аналогично Примеру 1 из 14,3 г (100 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпен-

тан-3-она, 20,0 г (157 ммоль) 1-бром-3-изопропоксибензола и 2/79 г (115 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 15:1 этилацетат/метанол. Получили 9,0 г основания, из которого получили 8,3 г гидрохлорида (3) (26% теоретически) с т. пл. 133-134°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

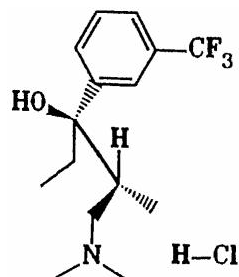
Пример 5



(2RS,3RS)-3-(3-хлорфенил)-1-диметиламино-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (4).

63 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1 из 38,0 г (270 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 74,7 г (390 ммоль) 1-бром-3-хлорбензола и 9,50 г (390 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 7:1 диизопропиловый эфир/метанол. Получили 12,8 г основания, из которого получили 10,8 г гидрохлорида (4) (14% теоретически) с т. пл. 160-162°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне/эфире.

Пример 6

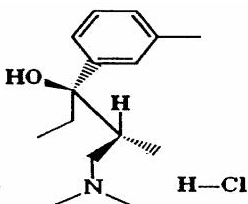


(2RS,3RS)-1-диметиламино-2-метил-3-(3-трифторметилфенил)-пентан-3-ола гидрохлорид (5).

21,2 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1

из 14,3 г (100 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 29,3 г (130 ммоль) 1-бром-3-трифторметилбензола и 3,2 г (130 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 6x40 см с силикагелем и элюировали смесью 10:1 диизопропиловый эфир/метанол. Получили 9,1 г основания, из которого получили 10,8 г гидрохлорида (5) (18,5% теоретически) с т.пл. 189-190°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

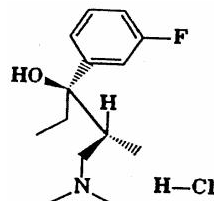
Пример 7



(2RS,3RS)-1-диметиламино-2-метил-3-(3-толил)-пентан-3-ола гидрохлорид (6).

75 г сырой смеси получили аналогично Примеру 1 из 47,3 г (330 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 64,6 г (400 ммоль) 1-бромтолуола и 9,72 г (400 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x50 см с силикагелем и элюировали смесью 7:1 диизопропиловый эфир/метанол. Получили 24,3 г основания, из которого получили 21,5 г гидрохлорида (6) (24% теоретически) с т. пл. 154-155°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

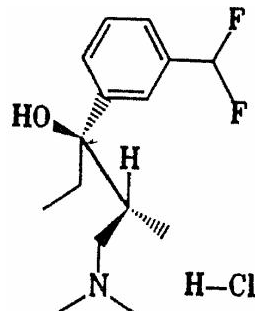
Пример 8



(2RS,3RS)-1-диметиламино-3-(3-фторфенил)-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (7).

70 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1 из 54,0 г (380 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 82,5 г (470 ммоль) 1-бром-3-трифторбензола и 9,23 г (470 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x50 см с силикагелем и элюировали смесью 1:1 этилацетат/метанол. Получили 13,0 г основания, из которого получили 11,2 г гидрохлорида (7) (11,5% теоретически) с т. пл. 145-146°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Пример 9



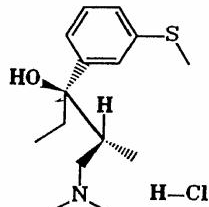
(2RS,3RS)-3-(3-дифторметилфенил)-1-диметиламино-2-метилпентан-3-ола гидрохлорид (8).

7,0 г (34 ммоль) 1-бром-3-дифторметилбензола, полученного из 3-бромбензальдегида и трифторида диэтиламиносеры в дихлорметане, согласно Org. React. 35, 513 (1988), растворили в 110 мл безводного тетрагидрофурана и охладили до -75°C. После добавления 21,12 мл (34 ммоль) 1,6-молярного раствора n-бутиллития в гексане смесь перемешивали в течение часа при -75°C. Затем добавили по каплям 4,8 г (34 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, растворенного в 15 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2,5 часов.

Доработка осуществлялась добавлением по каплям 65 мл 5% соляной кислоты с охлаждением на ледяной бане, так, чтобы внутренняя температура не достигала 15°C. После разделения фаз органическую фазу экстрагировали 40 мл 5% соляной кислоты. Смешанные водные фазы дважды промыли 50 мл эфира. Чтобы выделить основание, смесь добавили к концентрированному раствору гидроксида натрия и экстрагировали ди-

хлорметаном. Таким способом получили 7,8 г сырого продукта и ввели в колонку 7x40 см, содержащую силикагель. Элюирование смесью 1:1 этилацетат/метанол дало 4,89 г основания, из которого получили 4,6 г гидрохлорида (8) (44% теоретически) с т.пл. 194-195°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

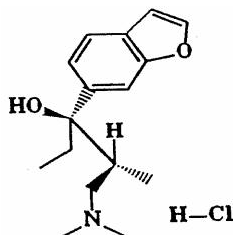
Пример 10



(2RS,3RS)-1-диметиламино-2-метил-3-(3-метилсульфанилфенил)-пента-н-3-ола гидрохлорид (9).

38 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1 из 17,6 г (123 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 25,0 г (123 ммоль) 1-бром-3-метилсульфанилбензола и 3,0 г (123 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 10:1 этилацетат/метанол. Получили 8,35 г основания, из которого получили 7,2 г гидрохлорида (9) (19% теоретически) с т.пл. 159-160°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

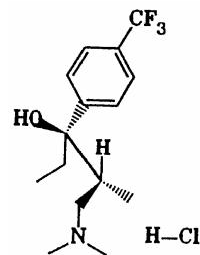
Пример 11



(2RS,3RS)-3-бензофуран-6-ил-1-диметиламино-2-метил-пента-н-3-ола гидрохлорид (10)

3,45 г (18 ммоль) 6-бромбензофурана (полученного в соответствии с EP 355 827) и 6 мл 1,2-дибромэтана, растворенные в 60 мл безводного эфира, добавляли по каплям более 1,5 ч к 2,12 г (87 ммоль) стружек магния в 30 мл безводного эфира; после добавления смесь нагревали при орошении в течение 30 мин. После этого добавляли по каплям 2,5 г (18 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, растворенного в 7,5 мл эфира, в течение более 1,5 ч. при охлаждении на ледяной бане для поддержания внутренней температуры 5-10°C. Реакционную смесь оставили стоять на 12 часов при комнатной температуре, затем снова охладили до 5-10°C и добавили к 35 мл 20% водного раствора хлорида аммония. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали 50 мл эфира. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя путем дистилляции остаток (3,9 г) ввели в колонку 5x16 см с силикагелем. Элюированием смесью 7:1 диизопропиловый эфир/метанол получили 0,95 г основания, из которого получили 0,82 г гидрохлорида (10) (15,5% теоретически) с т.пл. 162°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в этилацетате/2-бутаноне.

Пример 12



(2RS,3RS)-1-диметиламино-2-метил-3-(4-трифторметилфенил)-пента-н-3-ола гидрохлорид (11).

44 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1, из 20 г (140 ммоль) 1-диметиламино-2-метилпентан-3-она, 31,5 г (140 ммоль) 1-бром-4-трифторметилбензола, 16,5 г (680 ммоль) стружек магния и 47 мл 1,2-дибромэтана.

Эту смесь ввели в колонку 7x50 см с силикагелем и элюировали смесью 5:1 этилацетат/метанол. Получили 16,4 г основания, из которого получили 12,3 г гидрохлорида (11) (27% теоретически) с т.пл. 170-171°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Пример 13

Получили 16,4 г основания, из которого получили 12,3 г гидрохлорида (11) (27% теоретически) с т.пл. 170-171°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

(3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-гексан-3-ола гидрохлорид (12).

18,5 г сырой смеси получили, как описано в Примере 1, из 10 г (70 ммоль) 1-диметиламиногексан-3-она, 18,7 г (100 ммоль) 1-бром-3-метоксибензола и 2,3 г (100 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 6x50 см с силикагелем и элюировали смесью 1:1 этилацетат/метанол. Получили 6,84 г основания, из которого получили 6,15 г гидрохлорида (12) (32% теоретически) с т.пл. 179-180°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Пример 14

(3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-гептан-3-ола гидрохлорид (13).

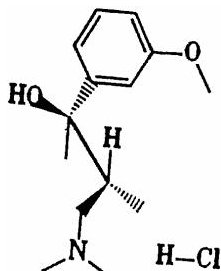
17,3 г сырой смеси получили, как описано в Примере 1, из 10 г (64 ммоль) 1-диметиламиногептан-3-она, 15,9 г (157 ммоль) 1-бром-3-метоксибензола и 2,06 г (85 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 6x40 см с силикагелем и элюировали этилацетатом. Получили 5,4 г основания, из которого получили 4,1 г гидрохлорида (13) (21% теоретически) с т.пл. 150°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Пример 15

(3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-4,4-диметилпентан-3-ола гидрохлорид (14).

37 г сырой смеси получили, как описано в Примере 1, из 18,6 г (118 ммоль) 1-диметиламино-4,4-диметилпентан-3-она, 28,4 г (152 ммоль) 1-бром-3-метоксибензола и 3,7 г (152 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 5:1 этилацетат/метанол. Получили 2,2 г основания, из которого получили 1,8 г гидрохлорида (14) (5% теоретически) с т.пл. 213°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

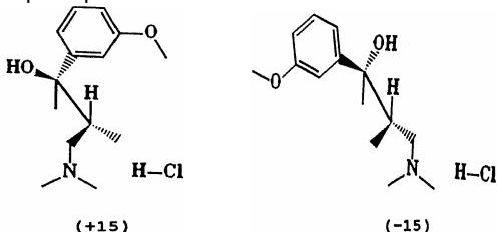
Пример 16



(2RS,3RS)-4-диметиламино-2-(3-метоксифенил)-3-метилбутан-3-ола гидрохлорид (15)

21 г сырой смеси получили, как описано в Примере 1, из 5,3 г (41 ммоль) 4-диметиламино-3-метилбутан-3-она, 23,0 г (123 ммоль) 1-бром-3-метоксибензола и 3,0 г (123 ммоль) стружек магния. Эту смесь ввели в колонку 4,5x27 см с силикагелем и элюировали смесью 4:1 этилацетат/метанол. Получили 4,0 г основания, из которого получили 3,6 г гидрохлорида (15) (32% теоретически) с т. пл. 124°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Пример 17



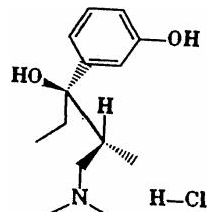
Энантиомеры (15):
 (-)-(2S,3S)-4-диметиламино-2-(3-метоксифенил)-3-метилбутан-3-ола гидрохлорид (-15) (+)-(2S,3S)-4-диметиламино-2-(3-метоксифенил)-3-метилбутан-3-ола гидрохлорид (+15)

Основание выделили из гидрохлорида (15), полученного, как описано в Примере 16, раствором дихлорметана/гидроксида натрия. После сушки и удаления дихлорметана дистилляцией изомеры разделили на хиральной колонке HPLC. Гидрохлориды получили из энантиомеров посредством триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

(-15): выход: 41% теоретически т. пл.: 117-118°C $[\alpha]_D^{25} = -38,6^\circ$ (с=1,05; метанол)

(+15): выход: 41% теоретически т. пл.: 118-119°C $[\alpha]_D^{25} = +41,0^\circ$ (с=1,01; метанол)

Пример 18



(2RS,3RS)-3-(3-(3-диметиламино-1-этил-1-гидрокси-2-метилпропил)фенола гидрохлорид (16).

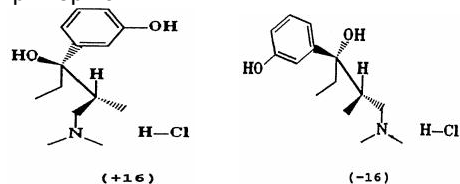
Основание выделили из соединения (1), полученного в Примере 1, раствором дихлорметана/гидроксида натрия. После сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией. 4,3 г (17 ммоль) основания растворили в 25 мл безводного толуола и медленно добавили по каплям к 71 мл (85 ммоль) 1,2-молярного раствора гидрида диизобу-

тилалюминия в толуоле. По окончании добавления смесь нагревали в течение 8 ч. при орошении и затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили 25 мл толуола.

По каплям добавили 9,4 мл этанола и затем 9,4 мл воды при охлаждении на ледяной бане. После перемешивания в течение часа с одновременным охлаждением на ледяной бане реакционную смесь освободили от солей алюминия путем фильтрации, а остаток трижды промыли по 50 мл толуола.

Объединенные органические фазы высушили и удалили толуол путем дистилляции. 3,95 г гидрохлорида (16) (85% теоретически) с т.пл. 213-214°C получили из основания при посредстве водного раствора соляной кислоты в ацетоне.

Пример 19



Энантиомеры (16):

(-)(2S,3S)-3-(3-(3-диметиламино-1-этил-1-гидрокси-2-метилпропил)фенола гидрохлорид (-16)

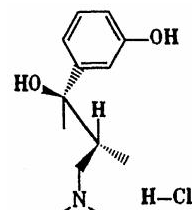
(+)(2S,3S)-3-(3-(3-диметиламино-1-этил-1-гидрокси-2-метилпропил)фенола гидрохлорид (+16)

Энантиомеры (-16) и (+16) получили в условиях, описанных в Примере 2.

(-16): выход: 85% теоретически т. пл.: 208-209°C $[\alpha]_D^{25} = -34,6^\circ$ (с=0,98; метанол)

(+16): выход: 85% теоретически т. пл.: 206-207°C $[\alpha]_D^{25} = +34,4^\circ$ (с=1,06; метанол)

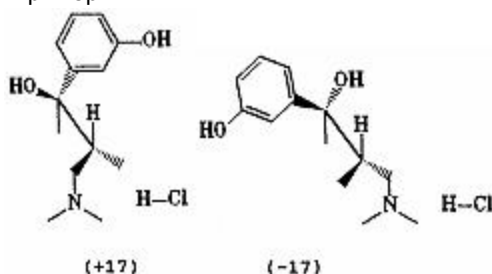
Пример 20



(1RS,2RS)-3-(3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенола гидрохлорид (17)

Соединение (17) получили в условиях, описанных в Примере 18, начиная с метоксисоединения (15), полученного, как описано в Примере 16. Выход: 85% теоретически т. пл.: 232°C.

Пример 21



Энантиомеры (17):

(-)(1S,2S)-3-(3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенола гидрохлорид (-17)

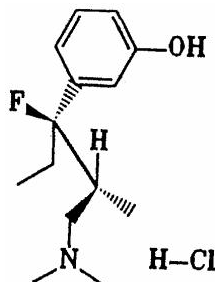
(+)(1R,2R)-3-(3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенола гидрохлорид (+17)

Энантиомеры (-17) и (+17) получили в условиях, описанных в Примере 2.

(-17): выход: 82% теоретически т. пл.: 204-205°C [α]_D^{RT}=-42,0° (с=0,94; метанол)

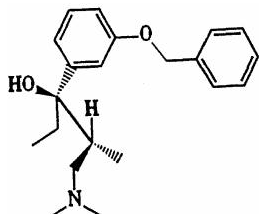
(+17): выход: 83% теоретически т. пл.: 204-205°C [α]_D^{RT}=+41,2° (с=1,01; метанол)

Пример 22



(+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)-фенола гидрохлорид (+18).

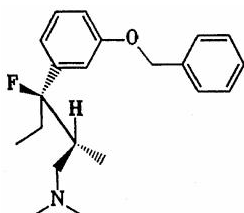
Этап 1.



(+)-(1R,2R)-3-(3-бензилоксифенил)-1-диметиламино-2-метилпентан-3-ол (+19).

Основание выделили из энантиомера (+16), полученного в Примере 19, раствором дихлорметана/гидроксида натрия. После сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией. 5,3 г (22 ммоль) основания растворили в 27 мл безводного диметилформамида и добавили несколькими порциями к 1,2 г 50 % гидроксида натрия. После добавления 2,8 мл (24 ммоль) бензоилхлорида смесь нагревали 3 ч. при 70°C. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в водно-ледяную смесь. Трижды экстрагировали по 70 мл эфира. После сушки объединенных органических фаз над сульфатом натрия дистиллировали растворитель, а остаток ввели в колонку 4,5х30 см с силикагелем. После элюирования смесью диизопропиловый эфир/метанол получили 6,8 г основания (+19) (92% теоретически) в виде светложелтого высоковязкого масла.

Этап 2.



(+)-(2R,3R)-[3-(3-бензилоксифенил)-3-фтор-2-метилпентил]-диметил-амин (+20).

6,8 г (21 ммоль) соединения (+19), растворенного в 80 мл дихлорметана, добавляли по каплям при -20°C к раствору 3,7 г (23 ммоль) трифторида диметиламиносеры в 30 мл безводного дихлорметана. По окончании добавления смесь перемешивали 30 мин. при этой температуре и затем нагрели до комнатной температуры. После перемешивания еще один час при комнатной температуре

смесь охладили до 0-5°C и гидролизовали 50 мл воды. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушили и освободили от растворителя дистилляцией под вакуумом. Полученную сырую смесь (8,04 г) ввели в колонку 6х50 см с силикагелем и элюировали смесью 1:1 этилацетат/метанол. Получили 3,04 г основания (+20) (40% теоретически) в виде светложелтого вязкого масла.

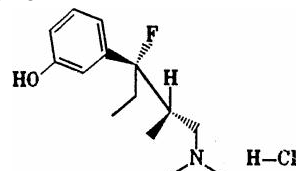
Этап 3.

(+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)-фенола гидрохлорид (+18).

3,0 г (91 ммоль) вещества (+20) растворили в 15 мл безводного метанола и добавили к 0,44 г палладия на активированном угле (10% палладия) в гидрогенизационном аппарате. После перемешивания в течение 3 ч. при комнатной температуре ввели 215 мл водорода. Катализатор удалили путем фильтрации, а метанол удалили дистилляцией. Получили 2,22 г основания, из которого получили 2,0 г гидрохлорида (+18) (79% теоретически) при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

т. пл.: 174-176°C [α]_D^{RT}=+29,5° (с=1,08; метанол).

Пример 23

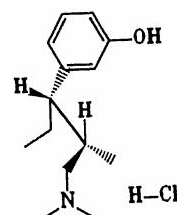


(-)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)-фенола гидрохлорид (-18)

Энантиомер (-18) получили с теоретическим выходом 29% из энантиомера (-16), полученного, как описано в Примере 19, в условиях, описанных в Примере 22.

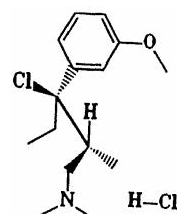
т. пл.: 170-172°C [α]_D^{RT}=-28,4° (с=1,03; метанол).

Пример 24



(+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)-фенола гидрохлорид (+21).

Этап 1



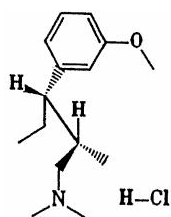
(+)-(2R,3R)-[3-(3-хлор-3-(3-метоксифенил)-2-метилфенил)-диметиламина гидрохлорид (+22).

10 г (35 ммоль) вещества (+1), полученного, как описано в Примере 2, добавили к 10 мл тионилхлорида при комнатной температуре. Затем через реакционную смесь в течение 2 ч. пропускали азот для удаления избытка тионилхлорида. После добавления 10 мл свежего тионилхлорида

реакционную смесь оставили стоять на 12 ч. перед тем, как снова удалили избыток тионилхлорида в течение 2,5 ч. посредством струи азота. После сушки остаток растворили в 10 мл ледяного 2-бутанона и смешали при активном перемешивании с 200 мл эфира и затем с 140 мл диизопропилового эфира. Всплывающую фазу растворителя декантировали, а оставшееся масло снова ввели в 10 мл 2-бутанона. После добавления затравочных кристаллов добавили по каплям 300 мл диизопропилового эфира при энергичном перемешивании более 3 ч. для кристаллизации гидрохлорида. Получили 9,8 г соединения (22) (91% теоретически).

т.пл.: 120°C (разложение) $[\alpha]_D^{RT} = +24,7^\circ$ (с=1,01; метанол).

Этап 2.



(+)-(2R,3R)-[3-(3-метоксифенил)-2-метилпентил]-диметиламина гидрохлорид (+23).

46 г высушенного хлорида цинка растворили в 580 мл безводного эфира и затем добавили по каплям к 31 г тестобразного борогидрида натрия в 1800 мл эфира. После перемешивания в течение 12 ч. декантацией удалили 500 мл из полученной суспензии борогидрида цинка и добавили по каплям к 9,8 г (32 ммоль) соединения (+22) в 200 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали 72 ч. при комнатной температуре и затем добавили по каплям к 40 мл насыщенного раствора хлорида аммония с охлаждением на ледяной бане. После разделения фаз эфирную фазу дважды промыли насыщенным рассолом; после сушки над сульфатом натрия растворитель удалили дистилляцией под вакуумом. Получили 7,3 г амино-боранового комплексного соединения, которое растворили в 100 мл безводного метанола для отделения свободного основания. После добавления 7,5 г трифенилфосфина смесь нагревали в течение 18 ч. при орошении. После удаления растворителя путем дистилляции осадок добавили к 100 мл 5% соляной кислоты и затем фазу соляной кислоты дважды промыли 50 мл эфира. Затем фазу соляной кислоты сделали щелочной путем обработки концентрированным раствором гидроксида натрия при охлаждении на ледяной бане и дважды экстрагировали растворитель 50 мл дихлорметана. После сушки объединенных органических фаз над сульфатом натрия растворитель удалили дистилляцией под вакуумом, а остаток (5,2 г) ввели в 2-бутанон. После добавления триметилхлорсилана/воды выкристаллизовалось 4,3 г гидрохлорида (+23) (50% теоретически). т.пл.: 163-164°C $[\alpha]_D^{RT} = +25,2^\circ$ (с=0,95; метанол).

Этап 3.

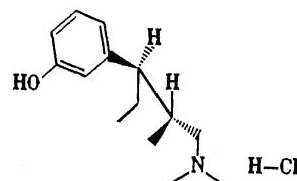
(+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метил-пропил)-фенола гидрохлорид (+21).

4,3 г (15 ммоль) соединения (+23) из Этапа 2 добавили к 100 мл концентрированной бромистоводородной кислоты. Затем смесь нагревали при

орошении в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом от водяного насоса. Остаток обработали концентрированным раствором гидрокарбоната натрия до получения щелочной реакции. После двукратного экстрагирования по 50 мл дихлорметана объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. Затем дистилляцией под вакуумом удалили дихлорметан и остаток (4 г) ввели в 2-бутанон. После добавления триметилхлорсилана/воды выкристаллизовалось 3,8 г гидрохлорида (+21) (98% теоретически).

т.пл.: 194-196°C $[\alpha]_D^{RT} = +24,5^\circ$ (с=1,10; метанол).

Пример 25

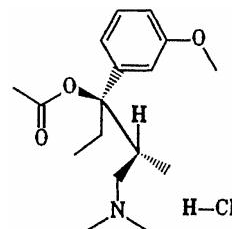


(-)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)-фенола гидрохлорид (-21).

Энантиомер (-21) получили с теоретическим выходом 45% из соединения (-1), полученного, как описано в Примере 2, в условиях, описанных в Примере 24.

т.пл.: 168-170°C $[\alpha]_D^{RT} = -27,5^\circ$ (с=0,97; метанол).

Пример 26

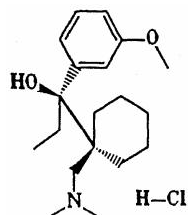


(+)-(1R,2R)-уксусной кислоты-3-диметиламино-1-этил-1-93-метокси-фенил)-2-метил-пропилового эфира гидрохлорид (+24).

Основание выделили из энантиомера (+1), полученного, как описано в Примере 2, раствором дихлорметана/гидроксида натрия. После сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией. 3,0 г (39 ммоль) ацетилхлорида добавили по каплям, при охлаждении на ледяной бане, к 10 г (35 ммоль) полученного основания, которое было введено в 150 мл безводного дихлорметана. После добавления ацетилхлорида реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и после перемешивания в течение 2 ч. смешали со 100 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделили от водной фазы и водную фазу дважды экстрагировали 50 мл дихлорметана. Органические фазы объединили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя путем дистилляции получили 13,4 г сырой смеси, из которой получили 10,7 г гидрохлорида (+24) (93% теоретически) посредством триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне/этилацетате.

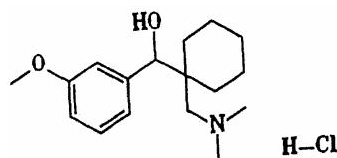
т.пл.: 153°C $[\alpha]_D^{RT} = -17,3^\circ$ (с=1,04; метанол).

Пример 27



(1R)-1-(1-диметиламинометил-циклогексил)-1-(3-метоксифенил)-пропан-1-ола гидрохлорид (25).

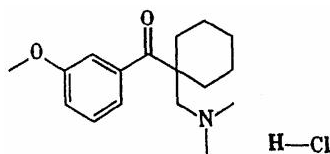
Этап 1.



(1R)-1-(1-диметиламинометил-циклогексил)-(3-метоксифенил)-метанола гидрохлорид (26).

44 г сырой смеси получили из 25 г (150 ммоль) 1-диметиламинометилциклогексан-карбальдегида, 32,9 г (180 ммоль) 1-бром-3-метоксибензола и 4,3 г (180 ммоль) стружек магния, в условиях, описанных в Примере 1. Эту смесь ввели в колонку 7x40 см с силикагелем и элюировали смесью 4:1 диизопропиловый эфир/метанол. Получили 38 г основания, из которого получили 40 г гидрохлорида (26) (85% теоретически) с т. пл. 235°C при посредстве триметилхлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Этап 2.



(1R)-1-(1-диметиламинометил-циклогексил)-(3-метоксифенил)-метанола гидрохлорид (27).

Основание выделили из соединения (26) раствором дихлорметана /гидроксида натрия и после сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией. 8,3 г (30 ммоль) основания растворили в 30 мл n-гексана и добавили по каплям к суспензии, состоящей из 95 г пиридинийхлорхромата (полученного в соответствии с Synthesis 1980, 223), абсорбированного на нейтральном оксиде алюминия. После перемешивания в течение 72 ч. при комнатной температуре реакционную смесь смешали с 120 мл дихлорметана, перемешивали в течение 2 ч. и затем профильтровали через 30 г оксида алюминия. Остаток фильтрования три раза промыли декантацией при помощи 50 мл дихлорметана и эфира на каждый раз. Органические фазы объединили с фильтратом и освободили от растворителя дистилляцией. Полученный остаток ввели в 60 мл 2-нормального раствора гидроксида натрия и 4 раза экстрагировали по 20 мл этилацетата. После сушки объединенных органических фаз растворитель удалили дистилляцией. Получили 4,8 г сырой смеси, которую ввели в колонку 6x30 см с силикагелем и элюировали, сначала этилацетатом, затем смесью 9:1 этилацетат/метанол и, наконец, смесью 4:1 этилацетат/метанол. Получили 3,8 г основания, из которого получили 3,1 г гидрохлорида (27) (33% теорети-

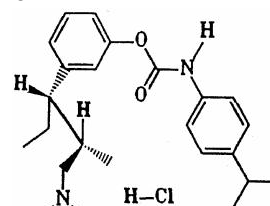
чески) с т.пл. 174°C при посредстве трихлорсилана/воды в 2-бутаноне.

Этап 3.

(1R)-1-(1-диметиламинометил-циклогексил)-1-(3-метоксифенил)-пропан-1-ола гидрохлорид (25).

3,0 г сырой смеси получили в условиях, описанных в Примере 1, из 2,8 г (10 ммоль) соединения (27) в виде основания, 1,4 г (13 ммоль) бромэтана и 0,32 г (13 ммоль) стружек магния, используя эфир в качестве растворителя. Эту смесь ввели в колонку 3x20 см с силикагелем и элюировали смесью 19:1 диизопропиловый эфир/метанол. Получили 2,1 г основания, из которого получили 1,9 г гидрохлорида (25) (55% теоретически) с т.пл. 230°C при посредстве трихлорсилана/воды в 2-бутаноне/этилацетате.

Пример 28



(-)-(2R,3S)-[3-(p-изопропил-фенил-карбамоил)-окси-фенил]-2-метилпентил-диметиламина гидрохлорид (-28)

Основание выделили из энантиомера (+21), полученного, как описано в Примере 24, раствором дихлорметана/гидроксида натрия и после сушки раствора дихлорметан удалили дистилляцией. 2,2 г (10 ммоль) полученного основания растворили в 20 мл безводного толуола и смешали с 1,8 г (11 ммоль) 4-изопропилфенил-изоцианата. После перемешивания в течение 20 ч. при комнатной температуре толуол удалили дистилляцией. Остаток прореагировал с триметилхлорсиланом/водой в n-пропилацетате, что дало 3,2 г гидрохлорида (-28) (76% теоретически).

т.пл.: 151-152°C [α]_D²⁵ = -5,2° (с=1,11; метанол).

Фармакологические исследования.

Болевой тест на мышах.

Анальгезирующую эффективность соединения согласно изобретению исследовали при помощи теста фенилхиноно-возбуждаемой боли, модифицированного согласно I.C.Henderson, J. Forsaith в J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 (1959), на мышах. Для этой цели использовались самцы мышей NMRI с весом от 25 до 30 г. На каждую дозу вещества, принимаемую каждым 10 животными, через 30 минут после орального приема соединения согласно изобретению вводилось внутрибрюшинно 0,3 мл/мышь 0,02% водного раствора фенилхинона (фенилбензохинон производства Sigma, Deisenhofen; раствор готовят с добавлением 5% этанола и держат на водяной бане при 45°C). После этого животных помещали каждого в отдельную клетку для наблюдения. Количество вызванных болью движений вытягивания (болевая реакция = выпрямление тела с вытягиванием задних конечностей) подсчитывалось при помощи кнопочного счетчика. Значение ED₅₀ (эффективная доза с 50%-ным ингибированием болевой реакции) было рассчитано с доверительным пределом 95% при помощи регрессионного анализа (программа расчета производства

Martens EDV-Service, Eckental) исходя из зависимости от дозы снижения болевой реакции, в сравнении с параллельно исследуемыми мышами, которым был введен только фенилхинон. Все со-

единения согласно изобретению, которые были испытаны, проявили сильный анальгезирующий эффект. Результаты приведены в следующей таблице.

Таблица

Ингибирование боли

Пример	Соединение согласно изобретению	ED ₅₀ (мг/кг на ед.) (мг/кг на ед.)	% ингибирования при 25 мг/гк на ед. при 25 мг/гк на ед.
1	(1)	5,8	-81,3
2	(-1)	22,3	
2	(+1)	1,1	
3	(2)	13,2	
4	(3)		
5	(4)	15,5	
6	(5)	8,3	
7	(6)	11,3	
8	(7)	27,3	
9	(8)	12,9	
10	(9)	12,8	
11	(10)	12,9	
13	(12)	19,9	
15	(14)	10,5	
16	(15)	3,8	-95,2 -100,0
17	(+15)		
18	(16)		
19	(-16)	16,1	
19	(+16)	1,0	-87,0 -58,3 -97,2
20	(17)		
21	(-17)		
21	(+17)		
22	(+18)	17,7	
24	(+21)	1,9	

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
