

SZUBSZTITUÁLT DIMETIL[1-(1-FENIL-CIKLOHEXIL)-PIPERIDIN-3-IL-METIL]-AMI-

NOK ÉS FELHASZNÁLÁSUK FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ SZEREKKÉNT, ELJÁRÁS
A VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

GRÜNENTHAL GmbH, Zieglerstrasse 6 52078 Aachen, Németország

A bejelentés napja: 2002. 03. 13.

Elsőbbsége: 2001. 03. 14. (DE; 101 12 198.9)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/02723

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/072550 A1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminokra és gyógyászatiilag alkalmazható sóikra vonatkozik - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport; vinilcsoport; fenilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; benzilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; fenetil-csoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; vagy naftilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; és

R^2 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, benzil-oxi-, metil-tio-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoport, vagy a szaggatott vonallal jelölt kettős kötés kialakításához szükséges vegyértékkötés.

P 03 02 800

30943

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

AZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

316/107

SZUBSZTITUÁLT DIMETIL-[1-(1-FENIL-CIKLOHEXIL)-PIPERIDIN-3-IL-METIL]-AMI-

NOK ÉS FELHASZNÁLÁSUK FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ SZEREKKÉNT, ELŐZÁRS.

A VEGYÜLETEK ELŐNITÁSA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYBEREKSZITIMÉNYEK

GRÜNENTHAL GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Németország

Feltalálók:

SATTLEGER Michael, Orchideenweg 27, 53123 Bonn, Németország

REISSMÜLLER Elke, Astastrasse 36, 33617 Bielefeld, Németország

A bejelentés napja: 2002. 03. 13.

Elsőbbsége: 2001. 03. 14. (DE; 101 12 198.9)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/02723

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/072550 A1



A találmány szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminokra, azok előállítására, az azokat tartalmazó gyógyászati készítményekre, és azok gyógyszergyártásban való felhasználására vonatkozik.

A fájdalom a klinikai alaptünetek közé tartozik. Világszerte sürgető igény van olyan hatékony fájdalomterápiák iránt, amelyekkel a krónikus és nemkrónikus fájdalmak betegre szabottan és célrairányítottan kezelhetők, amin a betegek sikeres és kielégítő kezelése értendő. Jól jelzi ezt az alkalmazott analgetikumok területén és a fájdalomterápiával kapcsolatos alap kutatások terén az utóbbi időkben megjelent közlemények nagy száma. Így például a J. Med. Chem. 24, 496-499 (1981) és Arzneim.-Forsch./Drug Res. 44 (II), Nr. 10, 1141-1144 (1994) közlemény fájdalomcsillapító hatású fenciklidin-származékokat ismertet.

Az erős - legerősebb fájdalmak kezelésére jól alkalmazhatók a klasszikus opioidok, köztük a morfin; felhasználhatóságukat azonban korlátozzák az opioidok közismert mellékhatásai (például légzésdepresszió, hányás, szédülés, székrekedés és hűszokás kialakulása). Ezen kívül ezek az anyagok neuropátiás és incidenciális fájdalmak kezelésében, amelyekben elsősorban a tumoros betegek szenvednek, kevésbé hatásosak.

A tramadol-hidroklorid {kémiai nevén (1RS,2RS)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol} kivételes helyet foglal el a centrálisan ható fájdalomcsillapító szerek között, ez a vegyület ugyanis erős fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, anélkül azonban, hogy az opioidokra jellemző mellékhatásokat is kifejtene [J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)].

A találmány célja olyan analgetikus hatású vegyületek rendelkezésre bocsátása, amelyek az erős fájdalmak terápiájában - elsősorban a krónikus és neuropátiás fájdalmak kezelésében - hasznosíthatók. További követelmény, hogy ezek a vegyületek az opioid típusú fájdalomcsillapítók adagolásakor fellépő mellékhatásokat (például



émelygést, hányást, függőséget, légzésdepressziót vagy székrekedést) lehetőleg ne idézzenek elő.

A találmány értelmében a fenti célokat (I) általános képletű, analgetikus hatással rendelkező vegyületekkel érjük el. A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok bázis vagy gyógyászatilag alkalmazható só formájában - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport; vinilcsoport; fenilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; benzilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; fenetil-csoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; vagy naftilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; és

R^2 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, benzil-oxi-, metil-tio-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoport, vagy a szaggatott vonallal jelölt kettős kötés kialakításához szükséges vegyértékkötés -, valamint ezek enantiomerjei és diasztereomerjei.

A szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok különösen előnyös képviselői a következő vegyületek:

3-(dimetil-amino-metil)-4-metil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
3-(dimetil-amino-metil)-4-etil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-4-vinil-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

4-butil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 3-(dimetil-amino-metil)-4-oktil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 3-(dimetil-amino-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 3-(dimetil-amino-metil)-4-(2-fluor-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 4-(3-klór-fenil)-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 4-benzil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 3-(dimetil-amino-metil)-4-fenetil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,
 és
 3-(dimetil-amino-metil)-4-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja.

A találmáni tárgyat képezi továbbá az (I) általános képletű dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok előállítás, amelyekben R^1 és R^2 eltérő szubsztituens lehet. Azokban a vegyületekben, amelyek vagy csak R^1 , vagy csak R^2 csoportot tartalmaznak, a piperidin-gyűrűben a 3-as és 4-es helyzet között kettős kötés helyezkedik el.

A találmány szerinti vegyületeket a következő lépéssorozattal állítjuk elő:

A (II) képletű ciklohexanonból és a (III) képletű 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]dekánból (IV) képletű enamint alakítunk ki. A reakciót az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

A (IV) képletű enamint az (V) képletű fenil-magnézium-kloriddal közvetlenül továbbreagáltatva (VI) képletű aminná alakítjuk. A reakciót a 2. reakcióvázlat szemlélteti.

A (VI) képletű amin egy további lépésben hidrolizáljuk, és a terméket a (VII) képletű hidroklorid-só formájában választjuk le. A reakciót a 3. reakcióvázlat szemlélteti.

A kapott (VII) képletű hidrokloridot a (VIII) képletű Eschenmoser-só-variánssal reagáltatva (IX) képletű Mannich bázissá alakítjuk. A reakciót a 4. reakcióvázlat szemlélteti.

Ezután a (IX) képletű Mannich bázist (X) általános képletű Grignard reagenssel - a képletben R^1 jelentése a fenti - reagáltatjuk. Így az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XI) általános képletű vegyületeket kapjuk - a képletben R^1 jelentése a fenti. A reakciót az 5. reakcióvázlat szemlélteti.

Az így kapott (XI) általános képletű vegyületeket a fent meghatározott R^2 csoportok kialakítására alkalmas reagensekkel, így halogénezett szénhidrogénekkal, éterekkel, észterekkel, karbamidokkal, amidokkal, karbonátokkal és hasonló vegyületekkel reagáltatva alakíthatjuk át az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XII) általános képletű vegyületekké. A reakciót a 6. reakcióvázlat szemlélteti.

A találmány szerinti vegyületek ismert módon savakkal, így borostyánkőssavval, borkőssavval, mandulasavval, fumársavval, tejsavval, citromsavval, glutaminsavval és/vagy aszparaginsavval képezett sóikká alakíthatók. A sóképzést előnyösen oldószer, például dietil-éter, di-izopropil-éter, ecetsav-alkilészterek, aceton és/vagy 2-butanon jelenlétében végezzük. Hidrokloridok előállítására ezen kívül a vegyületeket metil-etil-ketonos közegben trimetil-klórszilánnal is reagáltathatjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok toxikológiailag ártalmatlanok, így előnyösen alkalmazhatók gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként.

A találmány tárgya tehát továbbá gyógyászati készítmény, ami hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-amint és/vagy ezek enantiomerjeit, diasztereomerjeit tartalmazza bázisok vagy gyógyászatilag alkalmazható savakkal képezett sók formájában.



A gyógyászati készítmények a hatóanyagot előnyösen nem ekvimoláris arányú enantiomerkeverék formájában tartalmazzák, ahol az egyik enantiomer részaránya a keverékre vonatkoztatva 5-45 tömeg % lehet.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények fájdalmak csillapítására alkalmasak.

A találmány tárgyát képezi tehát továbbá az (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok és/vagy enantiomerjeik, diasztereomerjeik, bázis-formáik és gyógyászatilag alkalmazható savakkal képezett sóik felhasználása fájdalom csillapítására alkalmas gyógyszerkészítmények gyártásához.

A gyógyászati készítmények legalább egy (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-amint és emellett egy vagy több hordozóanyagot, töltőanyagot, oldószert, hígítószert, színezéket és/vagy kötőanyagot tartalmazhatnak. A segédanyagokat és azok alkalmazandó mennyiségét annak megfelelően választjuk meg, hogy orálisan, intravénásan, intraperitoneálisan, intradermálisan, intramuszkulárisan, intranazálisan, bukkálisan vagy helyileg alkalmazandó (például a bőrön, nyálkahártyákon vagy szemeken lévő fertőzésekre felviendő) gyógyszerkészítményt kívánunk-e előállítani. Az orális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmények például tabletták, drazsék, kapszulák, granulátumok, cseppek, levek és szirupok, a parenterálisan, helyileg és inhalációval adagolandó készítmények pedig például oldatok, szuszpenziók, könnyen rekonstituálható száraz készítmények és permetek lehetnek. Perkután adagolásra jól használhatók a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket oldott formában tartalmazó depó-készítmények vagy az azo-kat tartalmazó tapaszok, amelyek adott esetben a bőrbe való behatolást elősegítő segédanyagokat is tartalmazhatnak. Az orálisan vagy perkután adagolásra szánt készítmények a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket késleltetetten leadó kompozíciók is lehetnek.

A betegeknek beadandó hatóanyagmennyiség a beteg testtömegétől, az adagolás módjától, az indikációtól és a betegség súlyosságától függően változik. Az (I) általános képletű dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminokat a betegeknek rendszerint 50-500 mg/testtömeg kg-os dózisokban adagolhatjuk.

A találmány további részleteit a következő példákkal szemléltetjük.

A vegyületek előállítása során nem törekedtünk optimális hozam elérésére.

A példákban közölt olvadáspont-értékek korrigálatlan adatok.

Ha a példákban mást nem közlünk, a "petroléter" megjelölésen 50-70°C forráspont-tartományú petrolétert értünk. Az "éter" megjelölésen dietil-étert értünk.

A vékonyrétegekromatografáláshoz készen kapható HPTLC lemezeket (Kieselgel 60 F 254; gyártja: E. Merck, Darmstadt) használtunk. Az oszlopkromatografáláshoz álló fázisként 0,040-0,063 mm szemcseméretű szilikagélt (Kieselgel 60; gyártja: E. Merck, Darmstadt) használtuk.

A kromatografáláshoz futtatószerként vagy eluálószerként felhasznált oldószer-elegyek összetételét minden esetben térfogatarányokként adtuk meg.

1. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-metil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol előállítása

1. lépés (1. reakcióvázlat):

54 ml (0,5 mól) (II) képletű ciklohexanont és 200 ml (1,5 mól) (III) képletű 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekánt 0,5 liter dietil-éterben oldottunk, és az oldatot fél órán át kevertük. Ezután az oldatba 0°C-on, 60 perc alatt 31 ml titán-tetraklorid 0,5 liter n-hexánnal készített oldatát csepegtettük. A reagens beadagolása után az elegyet lassan 20°C-ra melegítettük, és 24 órán át utánkevertük. A kivált csapadékot kiszűrtük és eltávolítottuk. A szűrletet bepároltuk, és az így kapott 83 g (0,37 mól, 71 %) (IV) képletű 8-(ciklohex-1-enil)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekánt közvetlenül továbbreagáltattuk.

2. lépés (2. reakcióvázlat):

83 mg (0,37 mól) (IV) képletű 8-(ciklohex-1-enil)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekánt 200 ml 0 mólos fenil-magnézium-klorid [(V) képletű vegyület] oldattal reagáltatunk. 52 ml trimetil-klórszilán, 0,75 ml metil-n-klorid és 2 ml víz elegyében becssepegtetjük a (IV) képletű enamint. Ezután az elegyhez jeges hűtés közben hozzáadtuk a Grignard reagenst, és az elegyet 3 órán át utánkevertük. Az elegyet 200 ml vizes ammónium-klorid oldattal hidrolizáltuk, és a vizes fázist 0,5 liter metilén-kloriddal extraháltuk. A (VI) képletű terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként di-izopropil-étert használtunk. 36 g (0,12 mól, 32 %) (VI) képletű vegyületet kaptunk.

3. lépés (3. reakcióvázlat):

Ebben a lépésben a (VI) képletű vegyületet hidrolizáltuk, és a terméket a (VII) képletű hidroklorid-só formájában választottuk le. 36 g (0,12 mól) (VI) képletű vegyülethez 20°C-on 250 ml tömény vizes sósavoldatot adtunk, és az elegyet 12 órán át kevertük. Az elegyet vizes ammónia oldattal meglúgosítottuk, és dietil-éterrel extraháltuk. A szabad bázist trimetil-klórszilánnal kezelve a terméket hidroklorid-só formájában választottuk le. 21 g (0,072 mól, 60 %) terméket kaptunk.

4. lépés (4. reakcióvázlat):

Ebben a lépésben a (VII) képletű hidroklorid-sót (VIII) képletű vegyülettel reagáltatva (IX) képletű Mannich bázissá alakítottuk. 6,0 g (20 mmól) (VII) képletű vegyület, 2,1 g (22 mmól) (VIII) képletű vegyület és 50 ml vízmentes tetrahidrofurán elegyét 48 órán át 20°C-on kevertük. Ezután a reakcióelegyet vizes ammónia oldatba öntöttük, és a (IX) képletű szabad bázist háromszor 100 ml metilén-kloriddal kivontuk. A szerves fázisokat egyesítettük, szárítottuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A maradékot 50 ml metil-etil-ketonban oldottuk, és az oldathoz 5 ml trimetil-szilil-kloridot adtunk. 3,0 g (8 mmól, 40 %) (IX) képletű dihidroklorid-vegyületet kaptunk.

5. lépés:

Ebben a lépésben a (IX) képletű dihidrokloridból felszabadítottuk a bázist, majd a kapott (IX) képletű vegyületet a 7. reakcióvázlaton bemutatott módon, (X) képletű metil-magnézium-kloriddal reagáltatva (XI) képletű vegyületté alakítottuk, amit az (1) képletű dihidroklorid-só formájában választottunk le.

0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületet (szabad bázis) 2,5 ml tetrahydrofuránban oldottunk, és az oldatot -20°C-ra hűtöttük. Az oldathoz védőgáz atmoszférában 1,0 ml 3 mólos tetrahydrofurános metil-magnézium-klorid oldatot (= 3 mmól metil-magnézium-klorid) adtunk, és az elegyet éjszakán át kevertük. Végül az elegyet 2 ml vizes ammónium-kloriddal elhidrolizáltuk, és a vizes fázist éterrel extraháltuk. A képződött vegyületet az (1) képletű dihidroklorid-só formájában választottuk le. 0,2 g (0,3 mmól, 16 %) (1) képletű vegyületet kaptunk; op.: 220°C (bomlás).

2. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-etil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett etil-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 21 mg (0,036 mmól, 2 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 190°C (bomlás).

3. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-vinil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett vinil-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 37 mg (0,09 mmól, 3 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 190°C (bomlás).

4. példa

4-Butil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett bu-

til-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 37 mg (0,09 mmól, 3 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 225°C.

5. példa

4-Oktil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett oktil-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 104 mg (0,22 mmól, 12 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő.

6. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-di-

hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett (3-metoxi-fenil)-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 491 mg (1,07 mmól, 60 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 245°C.

7. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-(2-fluor-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihid-

roklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett (2-fluor-fenil)-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 267 mg (0,55 mmól, 31 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 96°C (bomlás).

8. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-(3-klór-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihid-

roklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett (3-

-klór-fenil)-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 177 mg (0,35 mmól, 19 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 96°C (bomlás).

9. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-benzil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett benzil-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 213 mg (0,48 mmól, 27 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő.

10. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-fenetil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de metil-magnézium-klorid helyett fenil-magnézium-kloridot használtunk. 0,57 g (1,8 mmól) (IX) képletű vegyületből 255 mg (0,56 mmól, 31 %) cím szerinti vegyületet állítottunk elő; op.: 234°C (bomlás).

11. példa

3-(Dimetil-amino-metil)-4-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol-dihidroklorid

előállítás

Az utolsó lépésig megismételtük a 6. példában leírt eljárást. Ezután a fenilcsoport metoxi-szubsztituenséről lehasítottuk a metilcsoportot. Ennek során 0,5 g (1,2 mmól), a 6. példa szerint kapott vegyületet (szabad bázis) 5 ml toluolban oldottunk, és az oldathoz 0°C-on, nitrogén atmoszférában 10 ml 1,5 mólos toluolos dibutil-alumínium-hidrid oldatot adtunk. 12 órás keverés után a reakcióelegyet 5 ml etil-acetát és 5 ml etanol hozzáadásával elbontottuk, az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk, a maradékot metil-etil-ketonban oldottuk, és az oldathoz 1,0 ml trimetil-szilil-kloridot adtunk. 71 mg (0,15 mmól, 12 %) cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 245-248°C.

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata egereken writhing-tesztel

A vegyületek fájdalomcsillapító hatását az I.C. Hendershot és J. Forsaith által módosított writhing-tesztel vizsgáltuk egereken [J. Pharmacol. Exp. Ther. 125. 237-240 (1959)]. A vizsgálatokat 25-30 g testtömegű hím egereken végeztük; az egyes vegyület-dózisok hatását 10-10 egérből álló állatcsoportokon vizsgáltuk. Az egereknek intravénás úton beadtuk a vizsgálandó vegyületet, majd 10 perc elteltével az állatoknak intraperitoneális úton 0,3 ml 0,02 %-os vizes fenilkinon-oldatot (fájdalomkeltő szer) adtunk be. Az oldat előállításához a Sigma cégtől (Deisenhofen) beszerzett fenil-benzokinont használtunk, amit 5 % etanol hozzáadásával oldottunk vízben úgy, hogy az oldatot vízfürdőn 45°C-on tartottuk. Ezután az állatokat egyesével megfigyelő ketrecekbe helyeztük. A fenilkinon oldat beadása után 5-20 perccel nyomásérzékelő számlálóval megszámláltuk az állatok fájdalom okozta vonaglásait (úgynevezett writhing-reakció, amelynek során az állatok hátsó végtagjukat kinyújtva megfeszítik a testüket). A kontroll csoportba tartozó állatoknak hatóanyag helyett fiziológiás konyhasó oldatot adtunk be. A hatóanyagok által előidézett %-os gátlást a következő képlettel számítottuk ki:

$$\% \text{-os gátlás} = \frac{\text{Kezelt állatok writhing reakciói}}{\text{Kontroll állatok writhing reakciói}} \times 100$$

Ebben a vizsgálatban az összes vizsgált találmány szerinti vegyület jelentős fájdalomcsillapító hatást mutatott. Az eredményeket az 1. táblázatban közöljük.

1. táblázat

Vegyület (a példa száma)	Writhing reakció %-os gát- lása (10 mg/kg-os i.v. dó- zis beadása után)
1.	33
5.	31
6.	54
8.	40
9.	35
11.	73

Egerekén végzett formalin-teszt

A találmány szerinti vegyületek fájdalomérzet-csökkentő hatását 20-30 g testtömegű NMRI törzstenyészetbeli hím egereken vizsgáltuk formalin-tesztel.

A formalin-teszt során egy első (korai) fázist (a formalin injekció beadását követő 0-15 perc) és egy második (késői) fázist (a formalin injekció beadását követő 15-60 perc) különböztetnek meg [D. Dubuisson, S.G. Dennis: Pain 4, 161-174 (1977)].

A korai fázis, ami a formalin injekcióra adott közvetlen reakció, az akut fájdalmat, míg a késői fázis a krónikus fájdalmat modellezi [T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack: Pain 52, 259-285 (1993)].

A találmány szerinti vegyületeket a formalin-teszt második fázisában vizsgáltuk annak meghatározására, hogy képesek-e csillapítani a krónikus/gyulladásos fájdalmat.

Szabadon mozgó állatok jobb hátsó lábának háti részébe szubkután úton 20 µl 1 %-os vizes formalin oldatot injektáltunk, és ezáltal az állatokon fájdalomreakciót idéztünk elő, ami abban nyilvánult meg, hogy az állatok folytonosan nyalogatták és harapdálták az érintett testrészt.

A formalin-teszt második (késői) fázisában folyamatosan megfigyeltük az állatok fájdalmat jelző viselkedését. A fájdalomérzet számszerűsítése céljából feljegyeztük, hogy az állatok a vizsgálat időtartama alatt összesen hány másodpercig nyalogatták és harapdálták a formalin injekcióval kezelt lábukat. A formalin-tesztben a fájdalomérzetet hatékonyan csökkentő vegyületek injekciós beadását követően az állatok fent ismertetett, fájdalomra utaló viselkedése jelentősen visszaszorult sőt akár meg is szűnik.

A kontroll-csoportba tartozó állatoknak a hatóanyag helyett csak hordozóanyagot (például 0,9 %-os vizes nátrium-klorid oldatot) adtunk be injekció formájában, a formalin injekció beadása előtt. A vizsgált csoportba tartozó állatok viselkedését a kontroll csoportba tartozó állatokéval hasonlítottuk össze.

A fájdalomérzet fenti számszerűsítése alapján a vizsgált vegyületek fájdalomérzetet csökkentő hatását a kontrollokhöz viszonyított %-os változással jellemeztük. A vizsgálandó vegyületeket a beadás módjától függő időpontban (intravénás kezelés esetén 5 perccel a formalin injekció beadása előtt) adtuk be az állatoknak.

Egyes vegyületekkel a fenti módon végzett kísérlet eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Vegyület (a példa száma)	%-os gátlás a kontrollhoz képest (10 mg/kg-os i.v. dózis beadása után)
6.	55
11.	59

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport; vinilcsoport; fenilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; benzilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; fenetil-csoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; vagy naftilcsoport, ami egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkil-, hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, metil-tio-, hidroxil- és/vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordoz; és

R^2 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, benzil-oxi-, metil-tio-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoport, vagy a szaggatott vonallal jelölt kettős kötés kialakításához szükséges vegyértékkötés -, és/vagy enantiomerjeik és diasztereomerjeik szabad bázisok vagy gyógyászati al-kalmazható savakkal képezett sók formájában.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 egyenesláncú 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 vinilcsoportot jelent, és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 fluor-, klór-, hidroxil- vagy metoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 benzilcsoportot jelent, és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 fenetilcsoportot jelent, és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 hidroxilcsoportot jelent, és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek következő képviselői:

3-(dimetil-amino-metil)-4-metil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-4-etil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-4-vinil-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

4-butil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-4-oktil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-4-(2-fluor-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

4-(3-klór-fenil)-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

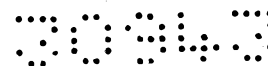
4-benzil-3-(dimetil-amino-metil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

3-(dimetil-amino-metil)-4-fenetil-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja,

és

3-(dimetil-amino-metil)-4-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-4-ol és dihidrokloridja.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű szubsztituált dimetil-[1-(1-fenil-ciklohexil)-piperidin-3-il-metil]-aminok előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a (II) képletű ciklohexanont titán-tetraklorid jelenlétében a (III) képletű 1,4-dioxa-8-aza-



-spiro[4,5]dekánnal reagáltatjuk, a kapott (IV) képletű enamint trimetil-klórszilán jelenlétében az (V) képletű fenil-magnézium-kloriddal reagáltatjuk, a kapott (VI) képletű vegyületet hidrolizáljuk, és a terméket (VII) képletű hidroklorid formájában leválasztjuk, a (VII) képletnek megfelelő szabad bázist (VIII) képletű vegyülettel reagáltatjuk, és az így kapott (IX) képletű Mannich bázist - a bázis felszabadítása után - (X) általános képletű Grignard reagenssel - a képletben Hal halogénatomot jelent és R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatjuk, és az így kapott, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XI) általános képletű vegyületet

- kívánt esetben szokásos módszerekkel tisztítjuk és/vagy gyógyászatilag alkalmazható sója formájában elkülönítjük, vagy

- az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XII) általános képletű vegyületek előállítására a 4-es helyzetű hidroxilcsoportot R^2 csoporttá alakító reagenssel - ahol R^2 jelentése a hidroxilcsoport kivételével az 1. igénypontban megadott -, célszerűen hidrogén-halogenidekkel, éterekkel, észterekkel, karbamidokkal, amidokkal vagy karbonátokkal reagáltatjuk, vagy

- az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XIII) általános képletű vegyületek előállítására a 8. reakcióvázlaton bemutatott módon vízelvonásnak vetjük alá, és

- kívánt esetben egy (XIII) általános képletű vegyületet a 9. reakcióvázlaton bemutatott redukálással az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XIV) általános képletű vegyületté alakítunk.

10. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak enantomerjeit vagy diasztereomerjeit tartalmazza bázis vagy gyógyászatilag alkalmazható savval képezett só formájában.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeinek nem ekvimoláris arányú keverékét tartalmazza.



12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a hatóanyag egyik enantiomerje az enantiomer-keverék tömegére vonatkoztatva 5-45 tömeg % mennyiségben van jelen.

13. A 10-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény fájdalom csillapítására való felhasználásra.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy enantiomerjeik, diasztereomerjeik, bázis-formáik és gyógyászatilag alkalmazható savakkal képezett sóik felhasználása fájdalom csillapítására alkalmas gyógyszerkészítmények gyártásához.

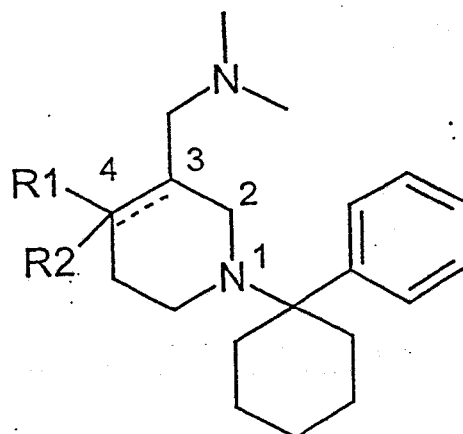
A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. János János Gyógyszer
1933 Sándor utca 10. sz. 10. sz.
Tel: 212 4444

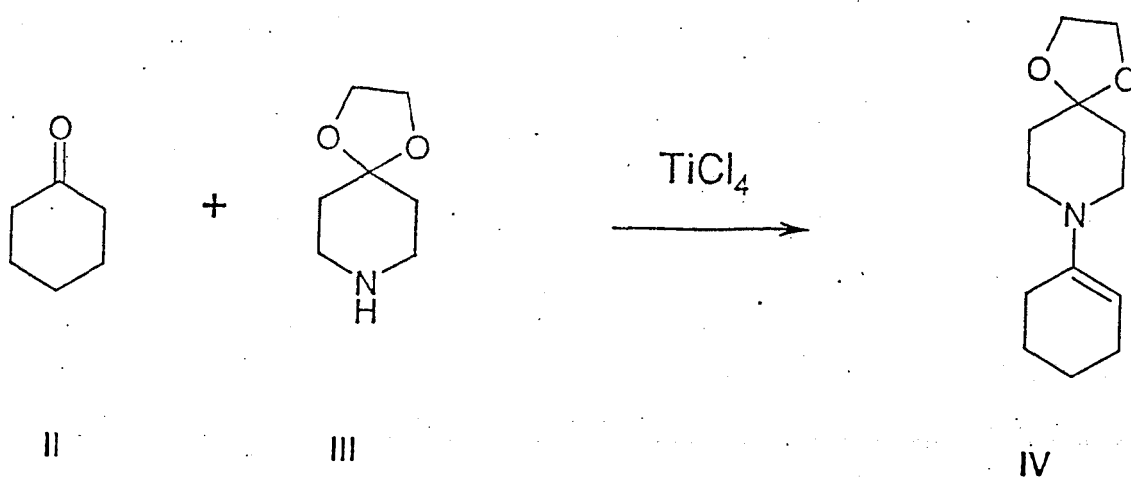
4 oldal rajzzal

2005.09.10. JQ

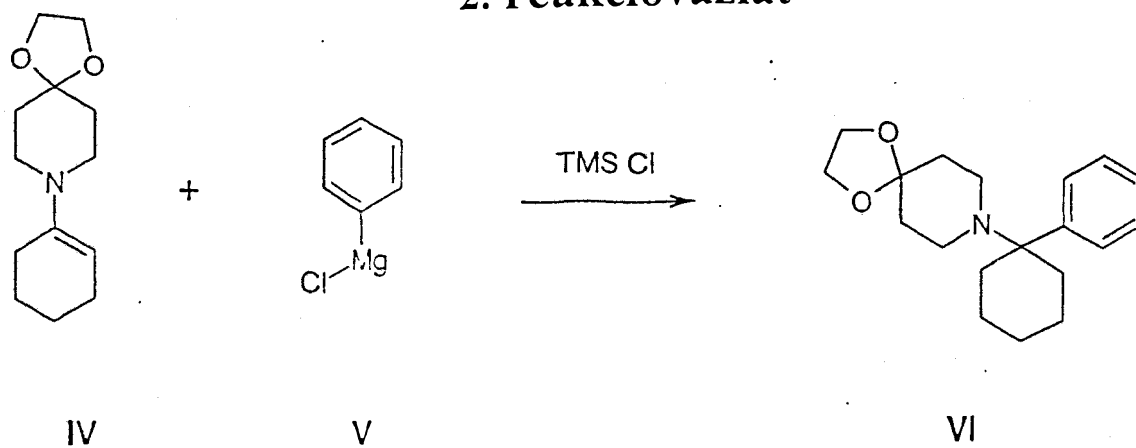


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

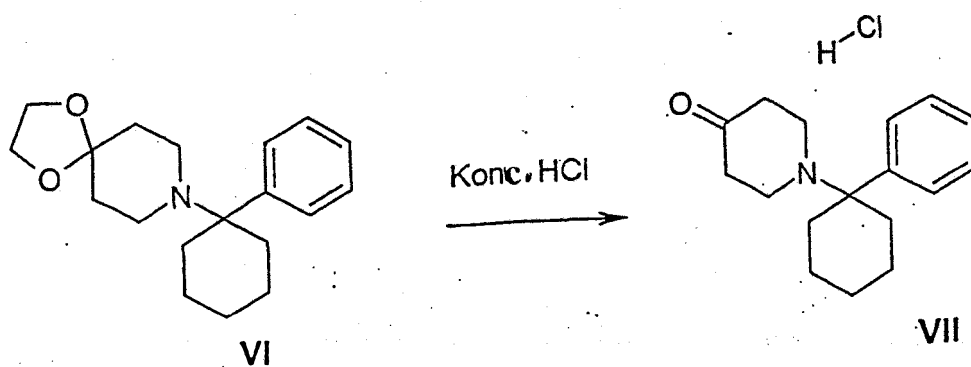
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

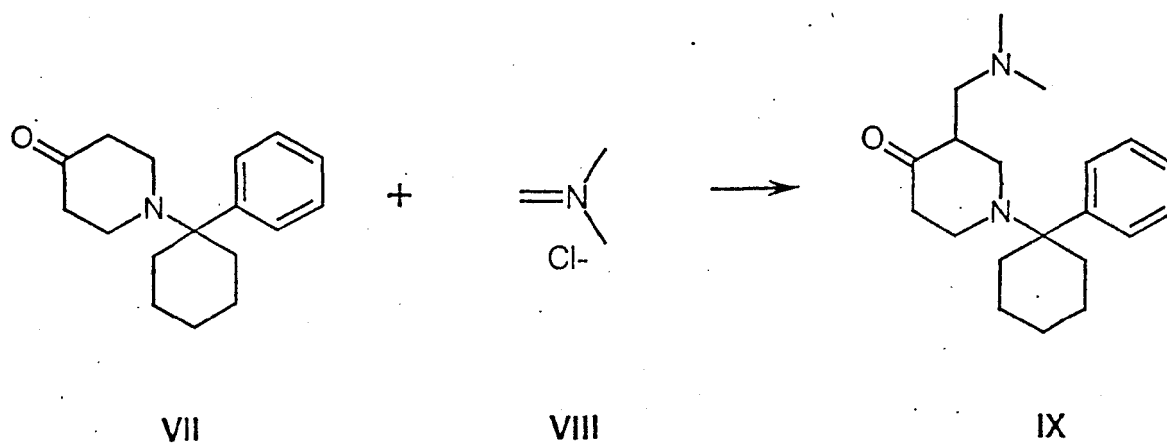


3. reakcióvázlat

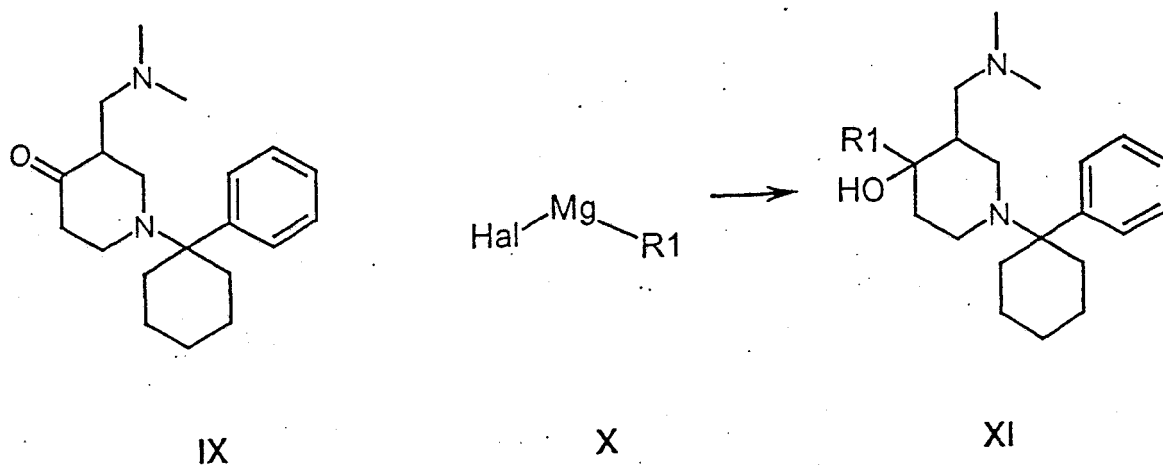


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

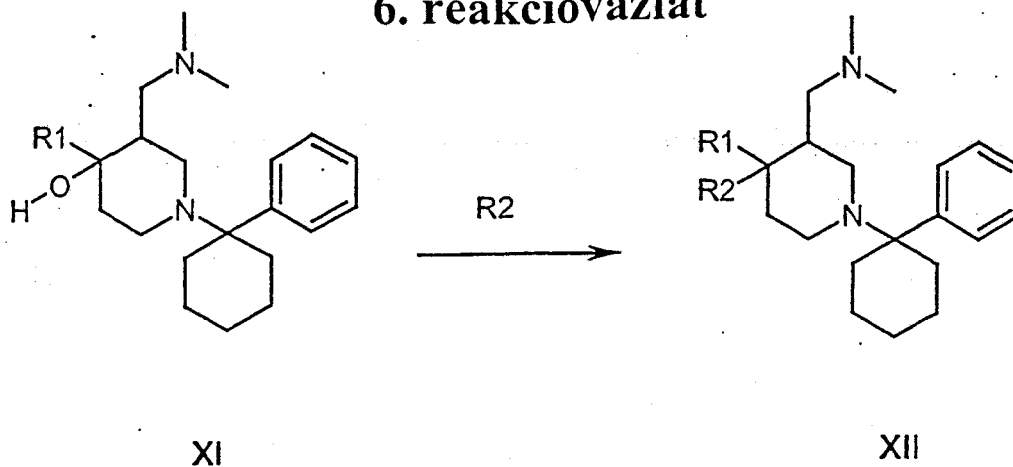
4. reakcióvázlat



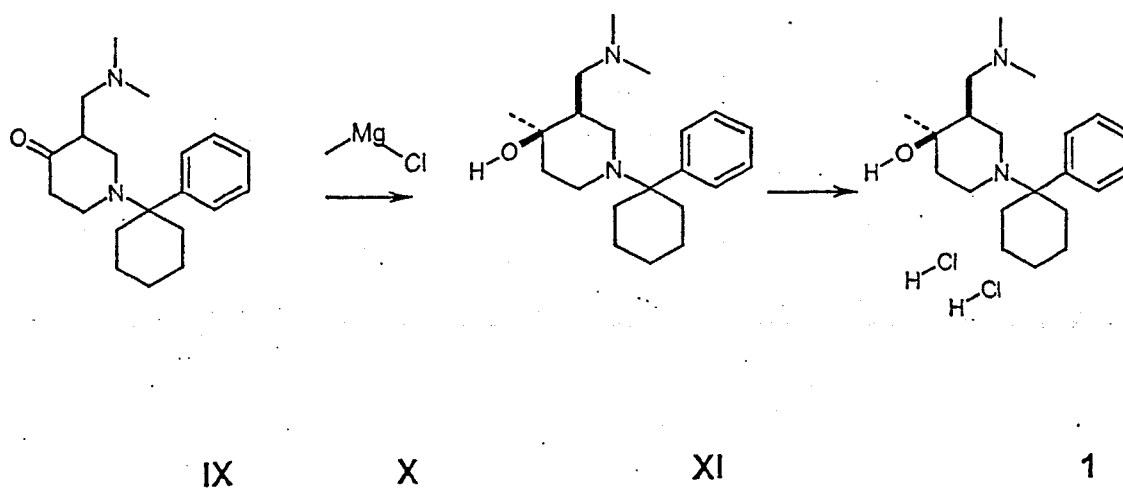
5. reakcióvázlat



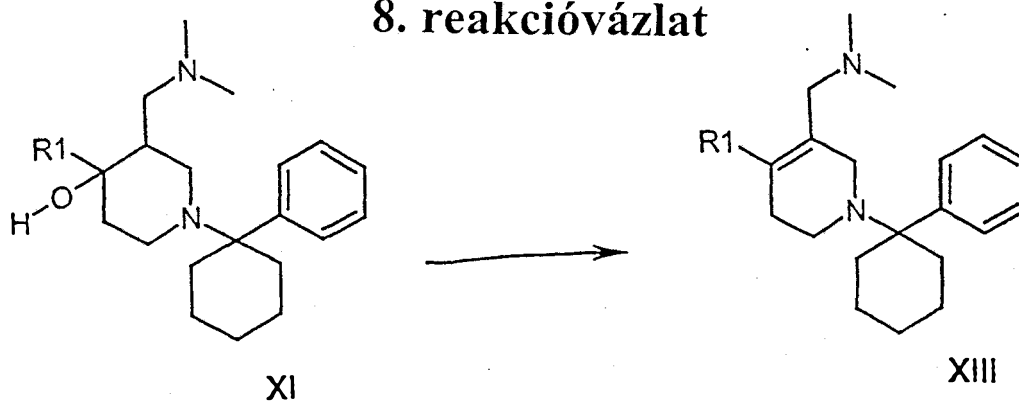
6. reakcióvázlat



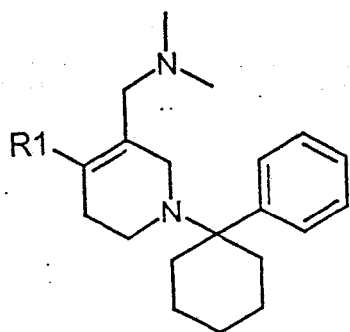
7. reakcióvázlat



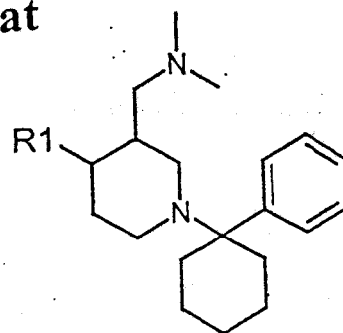
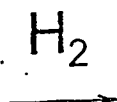
8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



XIII



XIV

Handwritten signature.