SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD PRIEMYSELNÉHO VLASTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(11), (21) Číslo dokumentu:

1853-99

(22) Dátum podania prihlášky: **1. 10. 1997**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/887 312**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **3. 7. 1997**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US97/17852**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/01033**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

A01N 43/36
A01N 43/40
A01N 43/46
A61K 31/40
A61K 31/445
A61K 31/55

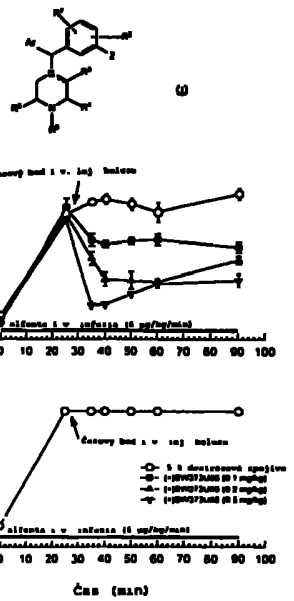
(71) Prihlasovateľ: **Delta Pharmaceuticals, Inc., Chapel Hill, NC, US;**

(72) Pôvodca: **Chang Kwen-Jen, Chapel Hill, NC, US;**
Mc-Nutt Robert W. Jr., Durham, NC, US;
Pettit Hugh O., Cary, NC, US;
Bishop Michael J., Durham, NC, US;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok na redukciu respiračnej depresie a sprievodných vedľajších účinkov mí-opiátových zlúčenín**

(57) Anotácia:
Je opísaný farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje účinné množstvo bioaktívnej zlúčeniny vyvolávajúcej respiračnú depresiu, svalovú tuhosť a/alebo nevoľnosť/zvracanie ako neočkované vedľajšie účinky, a delta receptorový agonist, ktorým môže byť zlúčenina vzorca (I). Obrázok ukazuje účinok pozitívneho izoméru delta agonistu BW 373U86 na analgéziu a respiračnú depresiu vyvolanú mí-agonistom alfenta.



SK 1853-99 A3

Farmaceutický prostriedok na redukciu respiračnej depresie a sprievodných vedľajších účinkov mí-opiátových zlúčenín

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka vo všeobecnosti spôsobov redukcie, liečenia, reverzovania alebo prevencie liekami vyvolanej respiračnej depresie, ktorá môže byť priamo alebo nepriamo zapríčinená použitím rôznych bioaktívnych prostriedkov zahŕňajúcich anestetiká, barbituráty, analgetiká atď. Tento vynález sa ďalej týka diarylmetylpiperazínových zlúčenín a diarylmetylpiperidínových zlúčenín a ich farmaceutických prostriedkov, ktoré majú použitie v medicínskej terapii, najmä na redukciu respiračnej depresie spojenej s určitými analgetikami ako sú mí opiáty. Tento vynález sa ďalej týka diarylmetylpiperazínových zlúčenín a diarylmetylpiperidínových zlúčenín, ktoré majú použitie v skúškach na stanovenie respiráciu redukujúcich charakteristík iných bioaktívnych zlúčenín zahŕňajúcich iné diarylmetylpiperazínové zlúčeniny a iné diarylmetylpiperidínovové zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

Pri štúdiu biochémie opiátov sa identifikovali rôzne endogénne ópiátové zlúčeniny a neendogénne ópiátové zlúčeniny. Pri tomto úsilí sa výskum významne zameral na porozumenie mechanizmu pôsobenia opiátových liečiv, najmä čo sa týka bunkových a diferencovaných tkanivových opiátových receptorov.

Opiátové lieky sa typicky triedia podľa ich väzbovej selektivity vzhľadom na bunkové a diferencované tkanivové receptory, na ktoré sa viaže špecifický druh lieku ako ligand. Tieto receptory zahŕňajú mí (μ), delta (δ), sigma (σ) a kappa (κ) receptory.

Dobre známe narkotické opiáty, ako morfín a jeho analógy, sú selektívne na opiátový mí receptor. Mí receptory sprostredkovávajú analgézu, respiračnú depresiu a inhibíciu gastrointestinálneho prenosu. Kapa receptory sprostredkovávajú

analgézu a ukľudnenie. Sigma receptory sprostredkovávajú rôzne biologické aktivity.

Diarylmetylpiperazínové zlúčeniny a diarylmetylpiperidíno-vé zlúčeniny s použitím napríklad ako analgetiká, sú opísané vo WO 93/15062, ktorý je tu celý uvedený ako odkaz. Táto prihláška poskytuje na použitie zlúčeniny tohto všeobecného typu na liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie.

Campa, M. J. a kol. v článku "Charakterizácia σ opiátových receptorov v pľúcnom nádore s použitím nových nepeptidových ligandov" (Characterization of σ Opioid Receptors in Lung Cancer Using a Novel Nonpeptidic Ligand), Cancer Research 56, 1965-1701, 1. Apríl 1996, opisuje viazanie [^{3}H] (+)-4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu s membránami pripravenými z rôznych malých buniek pľúcnej rakoviny.

Je neustála potreba spôsobov prevencie alebo liečenia respiračnej depresie pomocou rôznych bioaktívnych prostriedkov, napr. určitých analgetík, anestetík a barbiturátov, ktoré priamo alebo nepriamo zapríčiňujú respiračnú depresiu.

Je tiež neustála potreba zlepšených opiátových prostriedkov, najmä zlúčenín, ktoré môžu znižovať respiračnú depresiu spojenú s použitím určitých analgetík, takými ako sú opiátové analgetické zlúčeniny, keď sú také zlepšené opiátové zlúčeniny podávané súčasne s alebo následne po podaní analgetík spôsobujúcich respiračnú depresiu.

Predmetom tohto vynálezu je poskytnúť bioaktívnu zlúčeninu, ktorá pri podaní súčasne s analgetikami, anestetikami, barbiturátmi a inými liečivami spôsobujúcimi respiračnú depresiu, spôsobí významné zoslabenie vedľajších účinkov respiračnej depresie.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka spôsobov liečenia, redukcie alebo prevencie respiračnej depresie u zvierat napr. u ľudských a

ne-ľudských cicavcov, zahŕňajúci podanie takémuto zvieraťu účinneho množstva prostriedku s obsahom delta receptorového agonistu, prípadne ďalej zahŕňajúceho zlúčeninu mí receptorového agonistu.

Ilustratívne príklady vhodných zlúčenín delta receptorových agonistov, ktoré sa môžu podať podľa vynálezu zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na:

(+)-4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

[D-Pen^2, D-Pen^5]-(enkefalín);

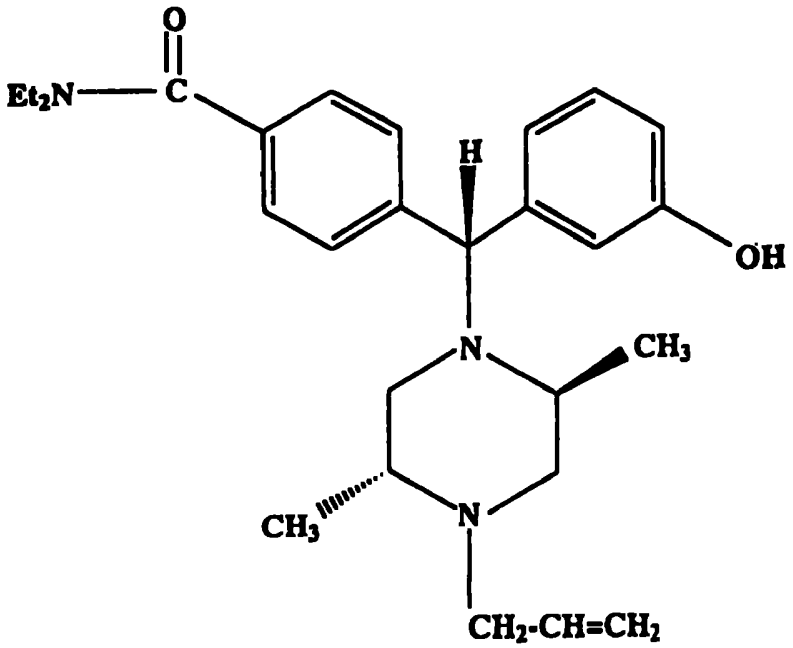
deltorfín I;

deltorfín II;

zlúčeniny opísané v PCT prihláške WO 96/36620 zverejnenej 21. novembra 1996 "Diaryldiamínové deriváty a ich použitie ako delta opiátových (ant)-agontistov", ich zverejnenie je tu uvedené ako odkaz;

zlúčeniny opísané v PCT prihláške WO 97/10230 zverejnenej 20. marca 1997 ako "Diarylalkylénamínové deriváty", ich zverejnenie je tu uvedené ako odkaz.

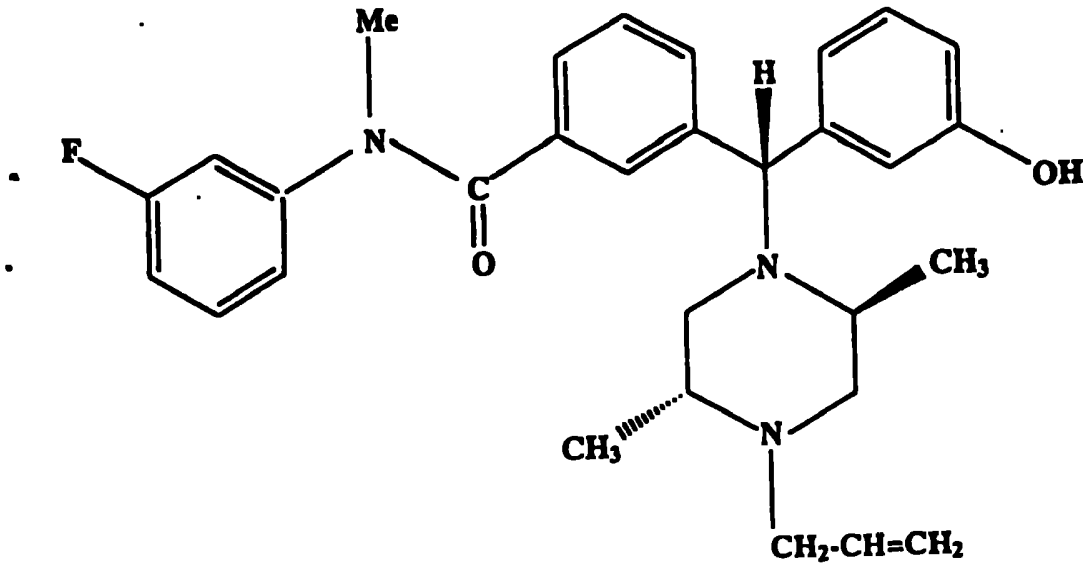
Najmä výhodné zlúčeniny delta agonistov z predchádzajúcich ilustratívnych zlúčenín zahŕňajú:



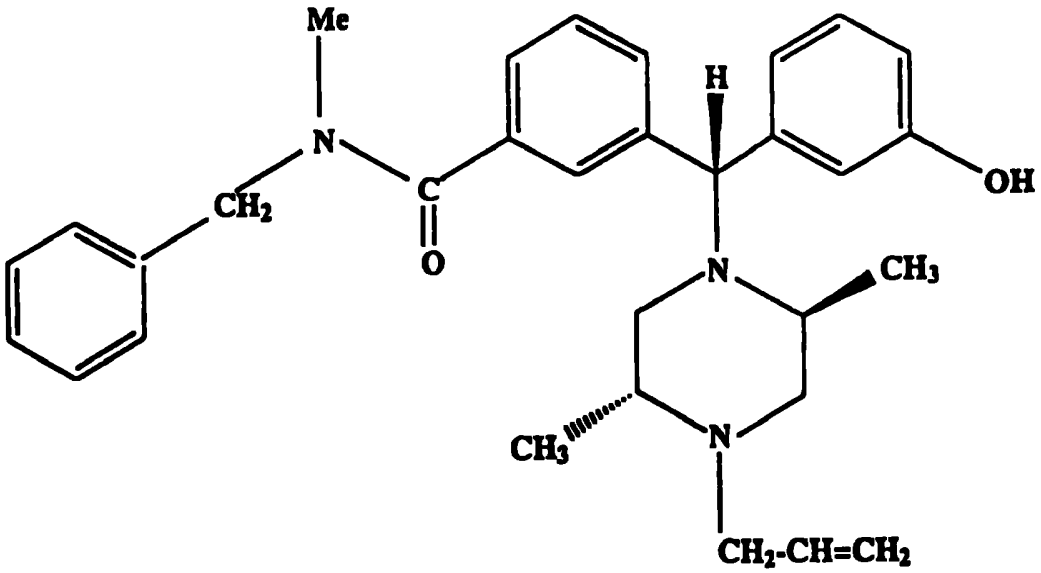
(+)-4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid a

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid (a nezávisle izoméry každej zlúčeniny, napr. 4-((αR)-α-((2R,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid a 4-((αS)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydro-xybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid).

Prostriedok, ktorý sa spolupodáva s bioaktívnou látkou sprostredkujúcou respiračnú depresiu, môže ďalej zahŕňať mí receptorového agonistu ako morfín, fentanyl, alfentanil a ich analógy alebo mí receptorové agonisty opísané v US patentovej prihláške č. 08/284,445 a v US patentovej prihláške č. 08/285,313, ktoré sú tu zahrnuté ako odkaz, pričom zahŕňajú zlúčeniny hlavne s povahou mí receptorového agonistu ako aj zlúčeniny vykazujúce zmiešaný mí/delta receptorový agonismus. Príklady zlúčenín, ktoré vykazujú tento zmiešaný mí/delta agonistický charakter, zahŕňajú mimo príkladu nasledujúce zlúčeniny:



a



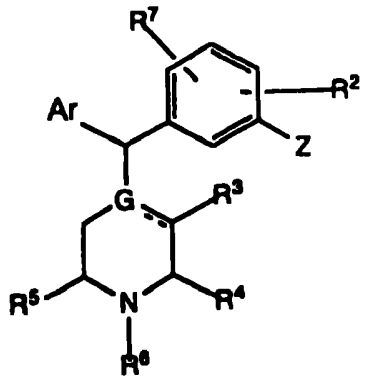
Zlúčeniny sprostredkujúce respiračnú depresiu, ako je uvedené vyššie, zahŕňajú rôzne analgetiká a anestetiká a barbituráty ako napríklad morfín, fentanyl, midazolam, meperidín, sufentanil a kodeín.

Vynález uvažuje spolupodávanie s liečivami sprostredkujúcimi respiračnú depresiu delta receptorových agonistických zlúčenín, prípadne s ďalším spolupodávaním mí receptorových agonistických látok, alebo jednoducho zlúčenín vykazujúcich zmiešaný mí receptorový/delta receptorový agonistický charakter, v množstve účinnom na potlačenie, napr. významné zníženie alebo výhodne na podstatné potlačenie respiračnej depresie zapríčinenej použitím látky sprostredkujúcej respiračnú depresiu.

Vynález má preto široké použitie pri chirurgických a klinických ošetrovateľských aplikáciách v boji proti neočakávanému vedľajšiemu účinku respiračnej depresie zapríčinenej použitím takých bežných použitých liekov ako morfín a fentanyl.

Ilustratívna uprednostňovaná trieda delta agonistických zlúčenín, ktorá sa môže užitočne používať v širokej praxi

podľa tohto vynálezu, predstavuje delta agonistické zlúčeniny vzorca:



(I)

kde

Ar je 5- alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh s atómami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z uhlíka, dusíka, kyslíka a síry, pričom na prvom uhlíkovom atóme je substituent Y a na druhom kruhovom uhlíku je substituent R^1,

Y je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, halogénu, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_1 až C_6 halogénalkylu, C_1 až C_6 alkoxylu, C_3 až C_6 cyklalkoxylu,

sulfidov vzorca SR^8, kde R^8 je C_1 až C_6 alkyl, C_2 až C_6 alkenyl, C_2 až C_6 alkinyl, C_3 až C_6 cyklalkyl, arylalkyl s C_5 až C_{10} arylovou skupinou a C_1 až C_6 alkylovou skupinou, alebo C_5 až C_{10} aryl,

sulfoxidov vzorca SOR^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

sulfónov vzorca SO_2R^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

nitrilu, C_1 až C_6 acylu,

alkoxykarbonylamino(karbamoylu) vzorca $NHCO_2R^8$, kde R^8 je to isté ako vyššie,

karboxylovej kyseliny alebo esteru, amidu alebo ich solí,

aminoetylu vzorca $CH_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} môžu byť to isté alebo rôzne a môžu byť vodíkom, C_1 až C_6 alkylom, C_2 až C_6 alkenylom, C_2 až C_6 alkinylom, C_2 až C_6 hydroxyalkylom, C_2 až C_6

metoxyalkylom, C_3 až C_6 cykloalkylom alebo C_5 až C_{10} arylom alebo R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť kruh z 5 alebo 6 atómov, atómy kruhu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N a C,

karboxamidov vzorca $CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} sú to isté ako vyššie alebo C_2 až C_{30} ich peptidový kunjugát, a

sulfónamidov vzorca $SO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} je to isté ako vyššie,

Z je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

hydroxylu a jeho esterov, hydroxymetylu a jeho esterov, a

amínu a jeho karboxamidov a sulfónamidov,

G je uhlík alebo dusík,

R^1 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^2 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^3, R^4 a R^5 môžu byť to isté alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z vodíka alebo metylu, pričom aspoň jedno z R^3, R^4 a R^5 nie je vodík, za predpokladu, že celkové množstvo metylových skupín neprevyšuje dve, alebo hocijaké dve z R^3, R^4 a R^5 spolu môžu tvoriť mostík z 1 až 3 atómov uhlíka,

R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_3 až C_6 cykloalkylu, arylalkylu s C_5 až C_{10} arylovými skupinami a C_1 až C_6 alkylovými skupinami, alkoxyalkylu s C_1 až C_4 alkoxylovými a C_1 až C_4 alkylovými skupinami, C_2 až C_4 kyanoalkylu, C_2 až C_4 hydroxyalkylu, aminokarbonylalkylu s C_1 až C_4 alkylovou skupinou a $R^{12}COR^{13}$, kde R^{12} je C_1 až C_4 alkylén a R^{13} je C_1 až C_4 alkyl alebo C_1 až C_4 alkoxyl, a

R^7 je vodík alebo fluór,

alebo ich farmaceuticky prijateľný ester alebo soľ.

Navyše k spôsobom liečenia, redukcie alebo prevencie respiračnej depresie, sa tento vynález týka aj spôsobu triedenia a charakterizácie opiátových zlúčenín, ktoré

znižujú, liečia alebo pôsobia preventívne voči respiračnej depresii.

Spôsoby triedenia týchto opiátových zlúčenín (t.j. opiátové zlúčeniny, ktoré znižujú, liečia alebo pôsobia preventívne voči respiračnej depresii, sa tu nazývajú respiračnú depresiu potláčajúce zlúčeniny) zahŕňajú skúšky reveznej vodivostnej aktivity kandidátskych zlúčenín potláčajúcich respiračnú depresiu v receptorových tkanivách na stanovenie, či také zlúčeniny transdukčne spôsobujú účinok respiračnej depresie ako odpoveď na prostriedky spôsobujúce respiračnú depresiu. Také skúšky na vratnú aktivitu sú porovnávacie v neprítomnosti a prítomnosti antisupresívnej zlúčeniny vzorca (I), t.j. zlúčeniny potláčajúcej účinok potlačenia respiračnej depresie a umožňujúcej priebeh tejto respiračnej depresie. Ak aktivita kandidátskej zlúčeniny je výrazne vratná v receptorovom systéme v prítomnosti antisupresívnej zlúčeniny vzorca (I), potom je skúška pozitívna pre kandidátsku zlúčeninu potláčajúcu respiračnú depresiu, pričom sa ukazuje jej potenciálna bioúčinnosť na potláčanie účinkov respiračnej depresie, ktorá je zapríčinená použitím iných terapeutických látok.

Antisupresívna zlúčenina vzorca (I) použitá vo vyššie opísanej výberovej skúške je prednostne vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

cis-4-(α-((Z)-2-butenyl)-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu; a

ich prijateľnej soli. V tomto kontexte termín "prijateľné", v odkaze na vhodný druh soli najmä identifikovaných zlúčenín, znamená soli, ktoré sú účinné na sprostredkovanie potlačenia účinkov respiračnej depresie.

Ďalej tento vynález poskytuje farmaceutické prostriedky s obsahom kombinácie účinného množstva opiátového analgetika a

účinného množstva prostriedku na potláčanie účinku respiračnej depresie látky, ktorá vyvoláva respiračnú depresiu.

Látka na boj s respiračnou depresiou obsahuje najmenej jednu delta receptorovú agonistickú zlúčeninu.

Delta agonistická zlúčenina použitá vo vynáleze môže tiež vykazovať mí receptorový agonizmus (t.j. táto zlúčenina môže mať zmiešaný mí/delta receptorový agonistický charakter) alebo prostriedok na boj s respiračnou depresiou podľa vynálezu môže zahŕňať rôzne zlúčeniny, jednu alebo viac, ktoré vykazujú delta receptorový agonistický charakter, a jednu alebo viac rôznych látok, ktoré vykazujú mí receptorový agonistický charakter.

Ešte ďalšou alternatívou môže byť prostriedok na boj s respiračnou depresiou podľa vynálezu, ktorý môže používať dva alebo viac zlúčenín, z ktorých každá môže mať premenlivý mí/delta receptorový aktivitný charakter.

V špecifickom uskutočnení, vynález uvádza ako zlúčeninu na boj s respiračnou depresiou zlúčeninu vzorca (I) na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie, ktorá by okrem iného mohla byť zapríčinená podaním opiátového analgetika.

Navyše tento vynález poskytuje nasledujúce najmä uprednostňované zlúčeniny, ktoré môžu byť zahrnuté napr. vo farmaceutických prostriedkoch obsahujúcich zlúčeninu a farmaceuticky prijateľný nosič a môže sa použiť napríklad vo forme vhodnej na injekčné alebo spinálne podanie na boj s respiračnou depresiou zapríčinenou použitím analgetických a anestetických látok. Obvzlášť uprednostňované zlúčeniny sú nasledujúce:

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid;

(±)-3-((αR*)-α-(2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hy-droxybenzyl)benzamid

N,N-dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamid;

3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol;

3-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid;

4-((αR)-α-((2R,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid;

4-((αS)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid;

(±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid;

(+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid; a

ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto uprednostňované zlúčeniny podľa vynálezu majú použitie v lekárskej terapii, najmä na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie spojenej s určitými analgetikami, takými ako sú opiáty.

Ostatné rôzne aspekty, znaky a uskutočnenia vynálezu budú viac zrejmé z nasledujúcej opisnej časti a priložených nárokov.

Veľkú časť v súčasnosti používaných vysoko potenciálnych analgetík, ktoré zahŕňajú morfín, fentanyl, meperidín, sufentanil, kodeín a naltrindol, tvoria mí receptory viažúce zlúčeniny. Ako je dobre známe, tieto zlúčeniny pokiaľ sú vysoko účinné na sprostredkovanie analgézy, majú sprievodné vedľajšie účinky zahŕňajúce respiračnú depresiu. Použitie

delta agonistických zlúčenín podľa tohto vynálezu môže byť prevenciou, môže redukovať, potláčať alebo úplne eliminovať alebo meniť podmienky, pri ktorých analgéza vyvoláva respiračnú depresiu, také ako vedľajšie účinky respiračnej depresie normálne sprevádzané použitím zlúčenín viažucich sa na mí recpeptory.

Tento vynález preto poskytuje *inter alia* spôsoby redukcie, liečenia alebo prevencie respiračnej depresie použitím látok bojujúcich proti respiračnej depresii, ktoré zahŕňajú delta agonistickú zlúčeninu(y). Také delta agonistické zlúčeniny môžu, ako bolo uvedené, vykazovať zmiešaný mí/delta receptorový agonistický charakter alebo môžu byť poskytnuté s inými látkami viažucimi sa na receptory, ktoré vykazujú mí receptorový agonizmus. Prostriedky podľa vynálezu sa môžu preto spolupodávať s liečivami alebo inými bioaktívnymi látkami, ktoré sprostredkovávajú respiračnú depresiu tak, že účinky respiračnej depresie takého liečiva alebo bioaktívnej látky sú aspoň čiastočne zoslabené.

Delta agonistické zlúčeniny, ktoré sa môžu užitočne použiť v takých prostriedkoch zahŕňajú, delta agonistické zlúčeniny a farmaceutické prostriedky s obsahom kombinácie účinného množstva opiátového analgetika a množstva delta agonistickej zlúčeniny účinnej na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie. Použitie delta agonistických zlúčenín na boj s respiračnou depresiou a v kombinácii farmaceutických prostriedkov je detailnejšie diskutované nižšie.

Prednostne delta agonistická zlúčenina redukuje, lieči alebo pôsobí preventívne proti respiračnej depresii bez ovplyvnenia analgézy požadovanej od opiátovej analgetickej látky, takej akou je mí opiátová analgetická látka.

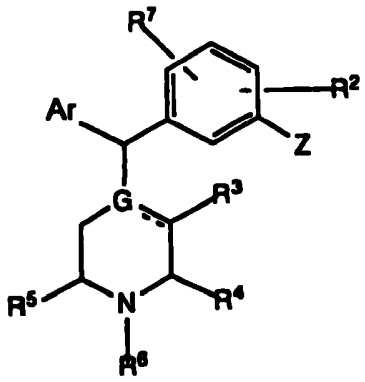
Delta agonistické zlúčeniny, ktoré sú potenciálne užitočné v širokej praxi podľa tohto vynálezu, variabilne zahŕňajú:

I. [D-Pen^2,D-Pen^5]-(enkefalín);

II. deltorfín I;

III. deltorfín II;

IV. delta agonistické zlúčeniny vzorca



(I)

kde

Ar je 5- alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh s atómami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z uhlíka, dusíka, kyslíka a síry, pričom na prvom uhlíkovom atóme je substituent Y a na druhom kruhovom uhlíku je substituent R^1,

Y je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, halogénu, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_1 až C_6 halogénalkylu, C_1 až C_6 alkoxylu, C_3 až C_6 cyklalkoxylu,

sulfidov vzorca SR^8, kde R^8 je C_1 až C_6 alkyl, C_2 až C_6 alkenyl, C_2 až C_6 alkinyl, C_3 až C_6 cyklalkyl, arylalkyl s C_5 až C_{10} arylovou skupinou a C_1 až C_6 alkylovou skupinou, alebo C_5 až C_{10} aryl,

sulfoxidov vzorca SOR^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

sulfónov vzorca SO_2R^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

nitrilu, C_1 až C_6 acylu,

alkoxykarbonylamino(karbamoylu) vzorca $NHCO_2R^8$, kde R^8 je to isté ako vyššie,

karboxylovej kyseliny alebo esteru, amidu alebo ich solí,

aminoetylu vzorca $CH_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} môžu byť to isté alebo rôzne a môžu byť vodíkom, C_1 až C_6 alkylom, C_2 až C_6 alkenylom, C_2 až C_6 alkinylom, C_2 až C_6 hydroxyalkylom, C_2 až C_6

metoxyalkylom, C_3 až C_6 cykloalkylom alebo C_5 až C_{10} arylom alebo R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť kruh z 5 alebo 6 atómov, atómy kruhu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N a C,

karboxamidov vzorca $CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} sú to isté ako vyššie alebo C_2 až C_{30} ich peptidový kunjugát, a

sulfónamidov vzorca $SO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} je to isté ako vyššie,

Z je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

hydroxylu a jeho esterov, hydroxymetylu a jeho esterov, a

amínu a jeho karboxamidov a sulfónamidov,

G je uhlík alebo dusík,

R^1 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^2 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^3, R^4 a R^5 môžu byť to isté alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z vodíka alebo metylu, pričom aspoň jedno z R^3, R^4 a R^5 nie je vodík, za predpokladu, že celkové množstvo metylových skupín neprevyšuje dve, alebo hocijaké dve z R^3, R^4 a R^5 spolu môžu tvoriť mostík z 1 až 3 atómov uhlíka,

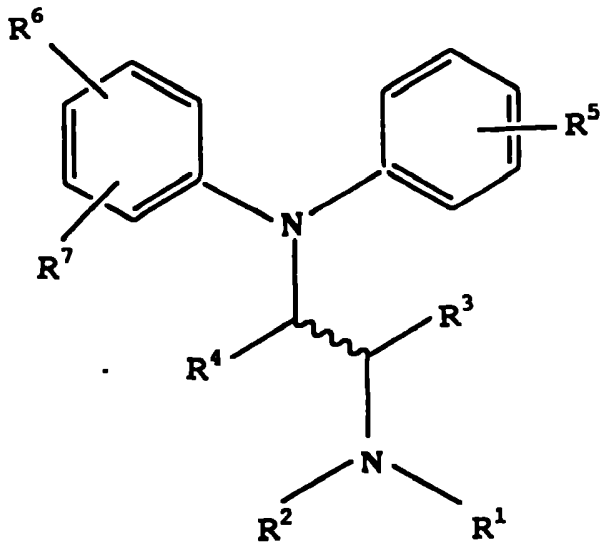
R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_3 až C_6 cykloalkylu, arylalkylu s C_5 až C_{10} arylovými skupinami a C_1 až C_6 alkylovými skupinami, alkoxyalkylu s C_1 až C_4 alkoxylovými a C_1 až C_4 alkylovými skupinami, C_2 až C_4 kyanoalkylu, C_2 až C_4 hydroxyalkylu, aminokarbonylalkylu s C_1 až C_4 alkylovou skupinou a $R^{12}COR^{13}$, kde R^{12} je C_1 až C_4 alkylén a R^{13} je C_1 až C_4 alkyl alebo C_1 až C_4 alkoxyl, a

R^7 je vodík alebo fluór,

alebo ich farmaceuticky prijateľný ester alebo soľ;

V. delta agonistické zlúčeniny vzorca:



v ktorom

R^1 a R^2, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každé vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_3 až C_7 cykloalkenyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, C_3 až C_5 alkinyl, aryl, aralkyl alebo furan-2 alebo 3-ylalkyl alebo môžu spolu tvoriť C_3 až C_7 alkylový kruh, ktorý môže byť prerušený kyslíkom.

R^3 a R^4, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každé vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, alebo R^4 je kyslík tvoriaci s atómom uhlíka, ku ktorému je naviazaný, skupinu C=O;

R^5 je vodík, hydroxyl, C_1 až C_3 alkoxy, tio alebo alkyltio;

R^6 fenyl, halogén, NH_2 alebo para alebo meta $-C(Z)-R^8$ skupina, v ktorej Z je kyslík alebo síra;

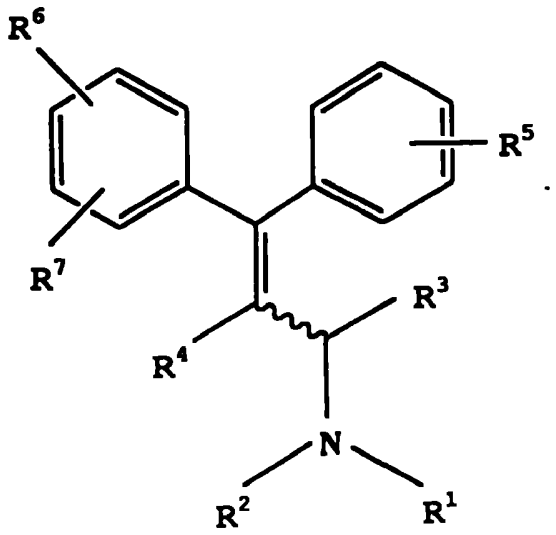
R^8 je C_1 až C_8 alkyl, C_1 až C_8 alkoxy alebo NR^9R^{10}, kde R^9 a R^{10}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl alebo aralkyl,

alebo R^6 je para alebo meta $-\underset{\displaystyle R^{11}}{\underset{|}{N}}-C(Z)-R^{12}$ skupina, v ktorej R^{11} a R^{12}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo

rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl, aralkyl alebo prípadne substituovaný heterocyklický kruh, a Z je ako je definované vyššie; a

R^7 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_8 alkyl alebo halogén; a

VI. delta agonistické zlúčeniny vzorca:



v ktorom

R^1 a R^2 môžu byť to isté alebo rôzne, je každý vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_3 až C_7 cykloalkenyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, C_3 až C_5 alkinyl, aryl, aralkyl alebo furan-2 alebo 3-ylalkyl alebo môžu spolu tvoriť C_3 až C_7 alkylový kruh, ktorý môže byť prerušený kyslíkom.

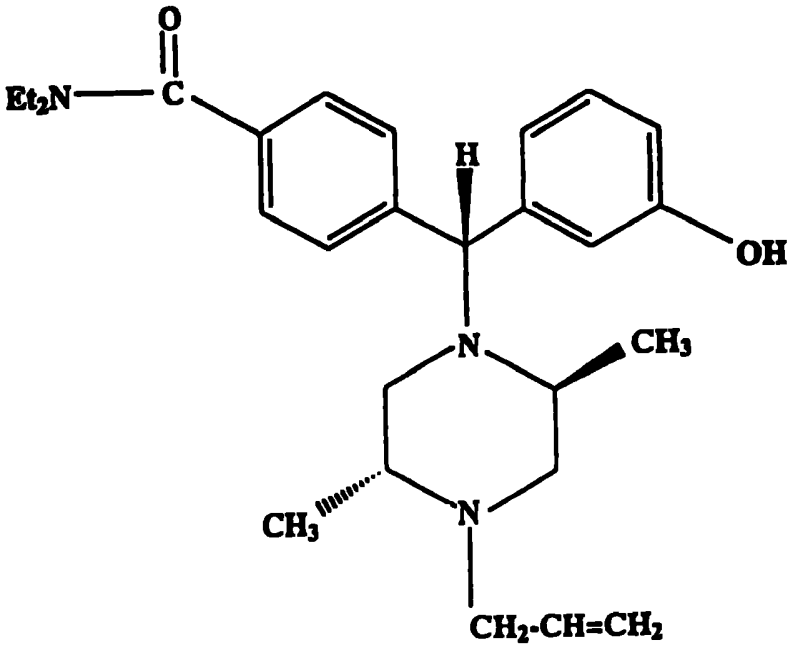
R^3 a R^4, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každý vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl,

R^5 je hydroxy, C_1 až C_6 alkoxy, tio alebo alkyltio;

R^6 $-C(Z)-R^8$ skupina, v ktorej Z je kyslík alebo síra; R^8 je C_1 až C_8 alkyl, C_1 až C_8 alkoxy alebo NR^9R^{10}, kde R^9 a R^{10}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl alebo aralkyl,

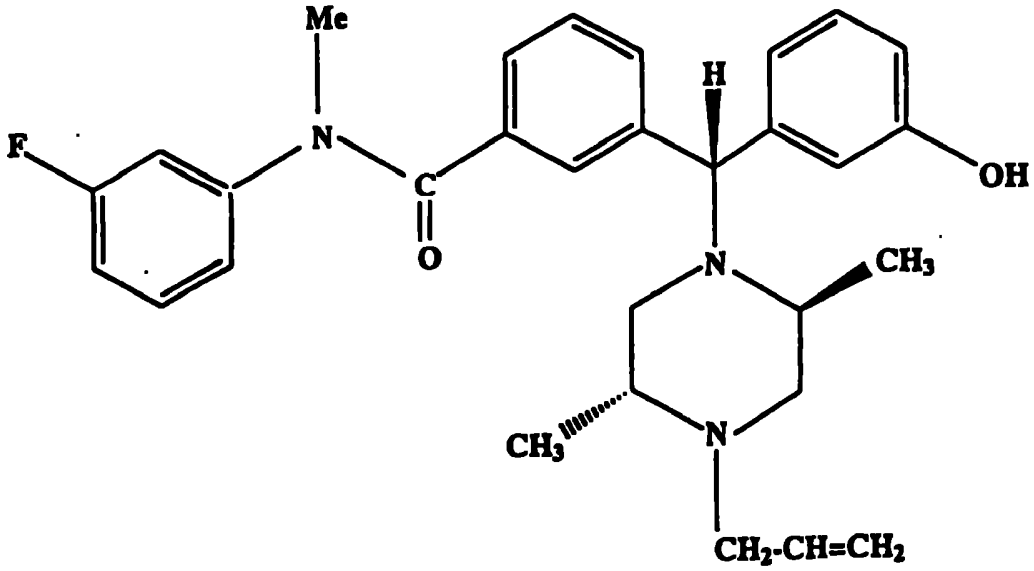
alebo R^6 je $-\overset{R^{11}}{\underset{|}{N}}-C(Z)-R^{12}$ skupina, v ktorej R^{11} a R^{12} majú ten istý význam ako R^9 a R^{10} alebo spolu tvoria prípadne substituovaný heterocyklický kruh a Z je ako je definované vyššie a R^7 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_8 alkyl alebo halogén.

Ilustratívnou delta agonistickou zlúčeninou z vyššie uvedených zlúčenín je:

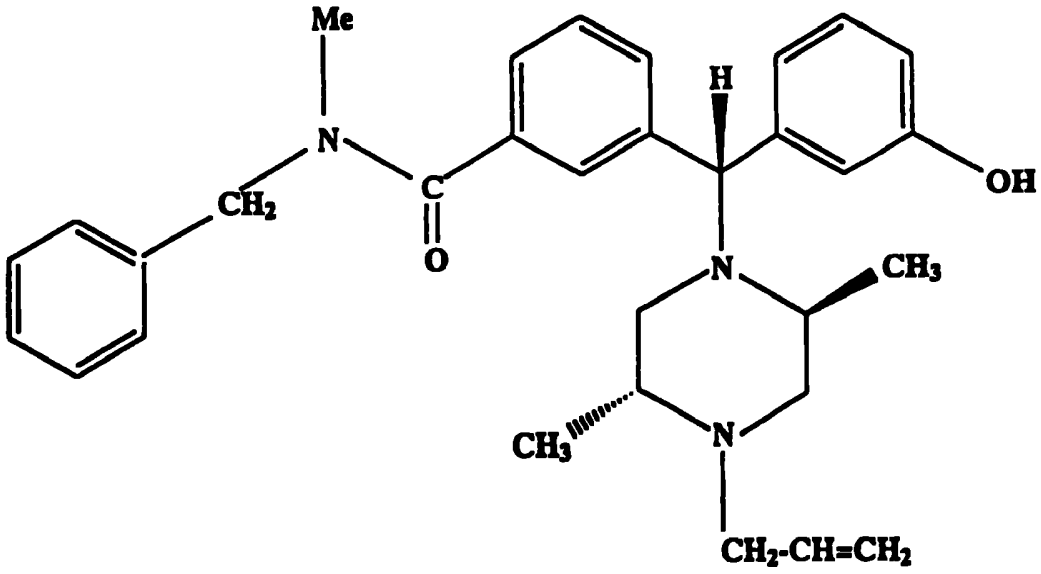


(+)-4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid.

Prostriedok, ktorý sa spolupodáva s bioaktívnym činidlom sprostredkujúcim respiračnú depresiu, môže ďalej zahŕňať mí receptorový agonist, taký ako receptorové agonisty uvedené v US patentovej prihláške č. 08/284,445 a US patentovej prihláške 08/285,313, ktoré zahŕňajú mí receptorové agonistické zlúčeniny a zmiešané mí/delta receptorové agonistické zlúčeniny také ako:



a



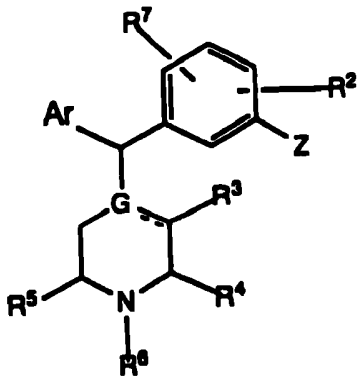
Keď zlúčenina na boj proti respiračnej depresii, ktorá sa použije v praxi podľa vynálezu, neovplyvňuje analgézu, môže sa použiť v kombinácii s analgetickou opiátovou látkou tak, že opiátová látka produkuje svoje želané analgetické účinky, ale bez respiračnej depresie, ktorá by bola inak vyvolaná (napr. pri neprítomnosti zlúčeniny vzorca (I)) pri analgéze týmto opiátom. Vynález teda poskytuje použitie zlúčenín na boj proti respiračnej depresii, ktoré samotné spôsobujú analgézu, ako aj

zlúčeniny na boj proti respiračnej depresii, ktoré nespôsobujú analgézu.

V takej kombinácii opiátovej látky (alebo inej zlúčeniny, ktorá vyvoláva respiračnú depresiu) a zlúčeniny na boj proti respiračnej depresii sa môže nezávisle stanoviť dávkovanie opiátovej látky na indukovanie analgézy a dávkovanie zlúčeniny vzorca (I) na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie. Oddelená kontrola dávkovania pre tieto dve funkcie poskytuje väčšiu flexibilitu pri liečení jednotlivých pacientov. Táto oddelená kontrola je jednou z výhod kombinácie farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu.

Kombinácia farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu potom obsahuje kombináciu (1) účinného množstva terapeutického činidla, ktoré má ako (vedľajší) účinok respiračnú depresiu, napr. opiátové analgetikum, a (2) účinné množstvo zlúčeniny, napr. zlúčeniny vzorca (I) nižšie, na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie.

Zlúčeniny vzorca I sú nasledujúce:



(I)

kde

Ar je 5- alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh s atómami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z uhlíka, dusíka, kyslíka a síry, pričom na prvom uhlíkovom atóme je substituent Y a na druhom kruhovom uhlíku je substituent R^1,

Y je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, halogénu, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_1 až C_6 halogénalkylu, C_1 až C_6 alkoxylu, C_3 až C_6 cyklalkoxylu,

sulfidov vzorca SR^8, kde R^8 je C_1 až C_6 alkyl, C_2 až C_6 alkenyl, C_2 až C_6 alkinyl, C_3 až C_6 cyklalkyl, arylalkyl s C_5 až C_{10} arylovou skupinou a C_1 až C_6 alkylovou skupinou, alebo C_5 až C_{10} aryl,

sulfoxidov vzorca SOR^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

sulfónov vzorca SO_2R^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

nitrilu, C_1 až C_6 acylu,

alkoxykarbonylamino(karbamoylu) vzorca $NHCO_2R^8$, kde R^8 je to isté ako vyššie,

karboxylovej kyseliny alebo esteru, amidu alebo ich solí,

aminoetylu vzorca $CH_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} môžu byť to isté alebo rôzne a môžu byť vodíkom, C_1 až C_6 alkylom, C_2 až C_6 alkenylom, C_2 až C_6 alkinylom, C_2 až C_6 hydroxyalkylom, C_2 až C_6 metoxyalkylom, C_3 až C_6 cykloalkylom alebo C_5 až C_{10} arylom alebo R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť kruh z 5 alebo 6 atómov, atómy kruhu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N a C,

karboxamidov vzorca $CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} sú to isté ako vyššie alebo C_2 až C_{30} ich peptidový kunjugát, a

sulfónamidov vzorca $SO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} je to isté ako vyššie,

Z je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

hydroxylu a jeho esterov, hydroxymetylu a jeho esterov, a

amínu a jeho karboxamidov a sulfónamidov,

G je uhlík alebo dusík,

R^1 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^2 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^3, R^4 a R^5 môžu byť to isté alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z vodíka alebo metylu, pričom aspoň jedno z R^3, R^4 a R^5 nie je

vodík, za predpokladu, že celkové množstvo metylových skupín neprevyšuje dve, alebo hocijaké dve z R^3, R^4 a R^5 spolu môžu tvoriť mostík z 1 až 3 atómov uhlíka,

R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_3 až C_6 cykloalkylu, arylalkylu s C_5 až C_{10} arylovými skupinami a C_1 až C_6 alkylovými skupinami, alkoxyalkylu s C_1 až C_4 alkoxylovými a C_1 až C_4 alkylovými skupinami, C_2 až C_4 kyanoalkylu, C_2 až C_4 hydroxyalkylu, aminokarbonylalkylu s C_1 až C_4 alkylovou skupinou a $R^{12}COR^{13}$, kde R^{12} je C_1 až C_4 alkylén a R^{13} je C_1 až C_4 alkyl alebo C_1 až C_4 alkoxyl, a

R^7 je vodík alebo fluór,

alebo ich farmaceuticky prijateľný ester alebo soľ.

Vo výhodných spôsoboch a farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu substituenty zlúčeniny vzorca (I) na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresiu sú nasledujúce.

Výhodne je Ar 6-členný karbocyklický aromatický (benzén) kruh a R^1 je vodík.

V niektorých výhodných spôsoboch je Y karboxamid vzorca $CONR^9R^{10}$ a R^9 a R^{10} sú výhodne rovnaké alebo rôzne a každé je vodík, C_1 alkyl alebo C_2 alkyl, alebo spolu tvoria kruh s piatimi alebo šiestimi atómami, tým tvoria pyrolidinylový alebo piperidínový kruh. V iných výhodných spôsoboch je Y vodík alebo sulfón vzorca SO_2R^8, a R^8 je výhodne C_1 až C_6 alkyl.

Navyše vo výhodných spôsoboch G je N, R^7 a R^2 sú každé vodík, a Z je hydroxyl.

Výhodne R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu a C_2 až C_6 alkinylu, a výhodnejšie je R^6 vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, metylu, propylu, alylu a butenylu a najvýhodnejšie je R^6 alyl.

Vo výhodných uskutočneniach sú R^3, R^4 a R^5 vodík alebo metyl, kde celkové množstvo metylových skupín je jedna alebo dve, najvýhodnejšie sú R^3 a R^5 obidve metyl, a R^4 je vodík.

Výhodne je zlúčenina na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

N,N-dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamidu;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu;

3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

3-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamidu;

(+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

3-((αR)-4-(piperidinokarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

3-((αR)-4-(1-pirolidinylkarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-3-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-4-(metylsulfonyl)benzyl)fenolu;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamidu (a nezávisle každá zložka ich izomérov);

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(±)-cis-4-(α-(4-alyl-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(±)-cis-4-(α-(3,5-dimetyl-4-(metylalyl)-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

a ich farmaceuticky prijateľných solí.

Najvýhodnejšie je zlúčeninou:

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid;

4-((αR)-α-((2R,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid alebo

4-((αS)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid alebo

ich farmaceuticky prijateľné soli.

Navyše k spôsobom liečenia, redukcie alebo prevencie respiračnej depresie, tento vynález tiež poskytuje spôsoby triedenia a charakterizácie zlúčenín potláčajúcich respiračnú depresiu, ktoré zahŕňajú pokusy reverznej vodivostnej aktivity kandidátskej zlúčeniny na potláčanie respiračnej depresie, ktorá v receptorovom tkanive transdukčne vyvoláva účinok respiračnej depresie ako odpoveď na prostriedok spôsobujúci respiračnú depresiu.

Skúšky revereznej aktivity sú usporiadané komparatívne, v neprítomnosti a v prítomnosti antisupresívnej zlúčeniny vzorca (I), na stanovenie, či (respiračnú depresiu) supresívna aktivita kandidátskej zlúčeniny je výrazne reverzná v receptorovom systéme v prítomnosti antisupresívnej zlúčeniny

vzorca (I). Ak áno, skúška vykazuje kandidátsku zlúčeninu na potlačenie respiračnej depresie ako majúcu potenciálnu bioúčinnosť na potlačenie účinkov respiračnej depresie vyvolanej použitím iných terapeutických činidiel.

Uprednostňované antisupresívne zlúčeniny vzorca (I), ktoré sa môžu užitočne použiť vo vyššie uvedenej triediacej skúške zahŕňajú:

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

cis-4-(α-(4-((Z)-2-butenyl)-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid; a

ich prijateľné soli.

Navyše tento vynález poskytuje nasledujúce uprednostňované zlúčeniny vzorca I, ktoré môžu byť napríklad zahrnuté vo farmaceutických prostriedkoch obsahujúcich zlúčeninu a farmaceuticky prijateľný nosič.

Tieto farmaceutické prostriedky sa môžu napríklad použiť vo forme vhodnej na injekčné alebo spinálne podanie. Vyššie uvedené uprednostňované zlúčeniny sú nasledujúce:

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid;

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid;

N,N-dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamid;

3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol;

(±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid

4-((αR)-α-((2R,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid alebo

4-((αS)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid alebo

(+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid; a

ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto uprednostňované zlúčeniny podľa vynálezu majú použitie v medicínskej terapii, najmä na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie spojenej s liečivami vyvolávajúcimi respiračnú depresiu, ktoré zahŕňajú niektoré analgetiká také ako mí opiátové analgetiká.

Prostriedky na boj proti respiračnej depresii podľa predloženého vynálezu môžu byť formulované s látkou vyvolávajúcou respiračnú depresiu ako jednotný prostriedok. Alternatívne sa prostriedky na boj proti respiračnej depresii podľa predloženého vynálezu môžu podávať oddelene, nezávisle pacientovi, ktorý to potrebuje, na boj proti účinkom respiračnej depresie inak zapríčinenej podaním látky vyvolávajúcej respiračnú depresiu t.j. respiračného depresantu ako je morfín, fentanyl a pod. Vynález poskytuje použitie hocijakých spôsobov a/alebo modalít podania prostriedkov na boj proti respiračnej depresii podľa vynálezu v spojení s liečivami alebo bioaktívnymi látkami sprostredkujúcimi respiračnú depresiu.

Zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca (I) vykazujú viazaciu selektivitu na receptor(y). V závislosti na štruktúre a stereošpecificite jednotlivých zlúčenín vzorca (I) môžu také zlúčeniny vykazovať viazaciu schopnosť na

receptor(y), ktorá je rozdielna od skupiny pozostávajúcej z delta receptorov, mí receptorov, kappa receptorov, sigma receptorov a kombinácií takých receptorov.

Rôzne zlúčeniny v rámci všeobecného vzorca (I) vykazujú delta receptorovú agonistickú aktivitu zahŕňajúcu redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie. Iné zlúčeniny vzorca (I) vykazujúce delta receptorovú antagonistickú aktivitu sú užitočné ako agonistické konjugáty na pokusné aplikácie, napr. na identifikáciu agonistických druhov. Ešte ďalšie zlúčeniny vo všeobecnom vzorci vykazujú mí receptorovú aktivitu a najmä v niektorých prípadoch zmiešanú mí/delta receptorovú aktivitu.

V prípade delta receptorových agonistov sa vo všeobecnosti aktivita odlišuje a meria aktivitou v pokuse s elektricky stimulovaným semenovodom u myši. Ďalšie empirické stanovenia používajúce zlúčeniny podľa tohoto vynálezu poskytujú silný dôkaz existencie delta receptorového subtypu v mozgu, ktorý je odlišný od delta receptoru v myšom semenovode.

Následkom existencie takých delta receptorových subtypov, sa ostatné skúšky viazania na receptory alebo triediace techniky môžu využívať ako ďalšie predpovedanie agonistickej alebo antagonistickej aktivity pre špecifické zlúčeniny tohto vynálezu.

Zlúčeniny použité v spôsoboch a farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu majú výhodne nasledujúci *in vitro* profil podľa testov delta receptorového IC_{50} a ED_{50} myšieho semenovodu, ktoré sú opísané v príklade 12. Výhodne IC_{50} je medzi okolo 0.01 a okolo 100 nM; výhodnejšie je IC_{50} menší ako okolo 100 nM; dokonca výhodnejšie je IC_{50} menší ako okolo 10 nM; dokonca výhodnejšie je IC_{50} menší ako okolo 2 nM a najvýhodnejšie je IC_{50} menší ako 1 nM. Výhodne je ED_{50} myšieho semenovodu tak vysoký ako je to možné; výhodne je vyšší ako okolo 10 nM; výhodnejšie väčší ako okolo 30 nM; dokonca výhodnejšie ako okolo 50 nM a najvýhodnejšie je väčší ako 100 nM.

Vo všeobecnosti sa uprednostňuje pomer IC_{50}:ED_{50} okolo 1:10 a viac, výhodne okolo 1:100.

Ako sa tu používa, čo sa týka predloženého vynálezu, termín "alkyl" je myslený ako: (i) alkylové skupiny s priamym reťazcom ako aj rozvetvený charakter reťazca; (ii) nesubstituované ako aj substituované alkylové skupiny, kde substituenty substituovaných alkylových skupín môžu zahŕňať hocijaké stéricky prijateľné substituenty, ktoré sú kompatibilné s takými alkylovými skupinami, ktoré nebránia účinnosti diarylmetylpiperazínovej zlúčeniny pre jej zamýšlanú použiteľnosť (príklady substituentov pre substituované alkylové skupiny zahŕňajú halogén (napr. fluór, chlór, bróm a jód), amino, amido, C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, nitro, hydroxy, atď); (iii) nasýtené alkylové skupiny ako aj nenasýtené alkylové skupiny, posledné zahŕňajú skupiny také ako alkenylmi substituované alkylové skupiny (napr. alyl, metalyl, propalyl, butenylmetyl atď), alkinylmi substituované alkylové skupiny a iné ostatné alkylové skupiny s obsahom stéricky prijateľnej nenasýtenosti, ktorá je kompatibilná s takými alkylovými skupinami a ktorá nebráni účinnosti diarylmetylpiperazínovej zlúčeniny pre svoju zamýšľanú použiteľnosť; a (iv) alkylové skupiny zahŕňajúce spájajúce alebo mostíkové skupiny, napr. heteroatómy také ako dusík, kyslík, síra atď.

Ako sa tu používa, čo sa týka predloženého vynálezu, termín "aryl" je myslený ako široko mienený termín odkazujúci na karbocyklické (napr. fenyl, naftyl) ako aj heterocyklické aromatické skupiny (napr. pyridyl, tienyl, furanyl atď) a zahŕňajúci nesubstituované ako aj substituované arylové skupiny, kde substituenty substituovaných arylových skupín môžu zahŕňať hocijaké stéricky prijateľné substituenty, ktoré sú kompatibilné s takými arylovými skupinami a ktoré nebránia účinnosti diarylmetylpiperazínovej zlúčeniny pre svoju zamýšľanú použiteľnosť. Príklady substituentov pre substituované arylové skupiny zahŕňajú jeden alebo viac halogénov (napr. fluór, chlór, bróm a jód), amino, amido, C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, nitro, trifluórmetyl, hydroxy, hydroxyalkyl obsahujúci C_1 až C_4 alkylovú skupinu atď.

Zlúčeniny poskytnuté vynálezom zahŕňajú zlúčeniny, ktoré sú vzorca (I) per se ako aj ich fyziologicky funkčné deriváty.

"Fyziologicky funkčným derivátom" sa myslí farmaceuticky prijateľná soľ, éter, ester alebo soľ éteru alebo esteru zlúčeniny vzorca (I) alebo iná zlúčenina, ktorá pri podaní prijímateľovi je schopná poskytnúť (priamo alebo nepriamo) túto zlúčeninu vzorca (I) alebo aktívny metabolit alebo jej zvyšok. Fenolové C_1 až C_6 alkylové étery sú podtriedou fyziologicky funkčných derivátov zlúčenín vzorca (I).

V enantiomérnych formách zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú jednotlivé enantioméry zlúčenín vzorca (I) v jednotlivých druhových formách v podstate bez zodpovedajúcich enantiomérov ako aj zmesi (zmesi enantiomerných párov a/alebo v zmesi zložených enantiomerných druhov).

Podtriedy zlúčenín v rámci vzorca (I) sú farmaceuticky prijateľné ich estery a soli.

Príklady farmaceuticky prijateľných esterov podľa vynálezu zahŕňajú estery karboxylových kyselín hydroxyskupín v zlúčeninách vzorca (I), v ktorých nekarbonylové skupiny podielu karboxylovej kyseliny esterového zoskupenia sú vybrané z alkylov s priamym alebo rozvetveným reťazcom (napr. n-propyl, terc.-butyl, n-butyl), alkoxyalkylu (napr. metoxymetyl), arylalkylu (napr. benzyl), aryloxyalkylu (napr. fenoxymetyl) a arylu (napr. fenyl); alkyl-, aryl- alebo arylalkylsulfonylov (napr. metánsulfonyl); esterov aminokyselín (napr. L-valyl alebo L-izoleucyl); esterov dikarboxylových kyselín (napr. hemisukcinát); estery karbonátov (napr. etoxykarbonyl); estery karbamátov (napr. dimetylaminokarbonyl, (2-aminoetyl)amino-karbonyl); a anorganické estery (napr. mono-, di- alebo trifosforečnan).

Príklady farmaceuticky prijateľných solí zlúčenín vzorca (I) a ich fyziologicky funkčných derivátov zahŕňajú soli odvodené od vhodnej zásady, takej ako alkalický kov (napr. sodík, draslík) kovy alkalických zemín (napr. vápnik, horčík), amónium a NX^{4+} (kde X je C_1 až C_4 alkyl). Farmaceuticky prijateľné soli aminoskupiny zahŕňajú soli: organických karboxylových kyselín takých ako kyselina octová, mliečna, vínna, maleínová, laktobiónová, fumarová a sukcínová; organických sulfónových kyselín takých ako kyselina

metánsulfónová, etánsulfónová, izotiónová, benzénsulfónová a p-toluénsulfónová; a anorganických kyselín takých ako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná a sulfámová. Farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny s hydroxyskupinou pozostávajú z aniónu uvedenej zlúčeniny v kombinácii s vhodným katiónom takým ako Na^+, NH^{4+} alebo NX^{4+} (kde X je napr. C_1 až C_4 alkylová skupina).

Na terapeutické použitie budú soli zlúčenín vzorca (I) farmaceuticky prijateľné t.j. budú soľami odvodenými od farmaceuticky prijateľnej kyseliny alebo zásady. Ale soli kyselín alebo zásad, ktoré nie sú farmaceuticky prijateľné, môžu tiež nájsť použitie napr. pri príprave alebo čistení farmaceuticky prijateľnej zlúčeniny. Všetky soli, či už odvodené alebo neodvodené od farmaceuticky prijeteľnej kyseliny alebo zásady, spadajú do rozsahu predloženého vynálezu.

Ako sa tu používa, vzhľadom na tento vynález, termín "hydrokarbyl" je zamýšlaný na pokrytie skupiny s obsahom iba uhlíkových a vodíkových atómov, ktoré môžu obsahovať dvojité alebo trojité väzby a ktoré môžu byť cyklickej alebo aromatickej povahy.

Zlúčeniny podľa vynálezu, pri použití vo farmaceutických alebo diagnostických aplikáciách sa vhodne pripravujú v podstate čistej enantiomernej forme, s enantiomernou čistotou aspoň 90 % enantiomerného nadbytku (EE), výhodne aspoň 95 % EE, výhodnejšie aspoň 98 % EE a najvýhodnejšie aspoň 98 % EE. Hodnoty enantiomerného nadbytku poskytujú kvantitatívnu mieru nadbytku percentuálneho množstva hlavného izoméru nad percentuálnym množstvom vedľajšieho izoméru, ktorý je tu prítomný, a môže sa ľahko stanoviť vhodnou známou metódou zo stavu techniky, napr. chirálnou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou (HPLC), chirálnou plynovou chromatografiou (GC), nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR) s použitím chirálnych posuvných reagentov atď.

Subjekty liečené spôsobmi podľa vynálezu zahŕňajú ľudské ako aj neľudské zvieracie subjekty (napr. vták, pes, mačka,

krava, kôň) a výhodne sú to cicavčie subjekty, najvýhodnejšie ľudské subjekty.

V závislosti na špecifických podmienkach, ktoré sa majú liečiť, sa môžu zvieracím subjektom podávať zlúčeniny vzorca (I) v hocijakej vhodnej terapeuticky účinnej a bezpečnej dávke, ako sa môže ľahko stanoviť v rámci stavu techniky a bez náležiteho experimentovania.

V *in vitro* testoch agonistickej/antagonistickej aktivity, ako sú receptorové väzbové afinitné testy a testy inhibície elektricky stimulovaných svalových sťahov, zlúčeniny podľa vyálezu vykazujú potenciál cez rozsah od nanomolárnych do mikromolárnych koncentrácií, v závislosti od testovanej špecifickej zlúčeniny.

Vo všeobecnosti, zatiaľ čo sa účinné množstvo zlúčenín podľa vynálezu na terapeutické použitie môže široko meniť v rozsiahlej praxi vynálezu, v závislosti od špecifického použitia, podmienok alebo stavu ochorenia ako sa môže ľahko stanoviť zo stavu techniky, vhodná terapeutická dávka zlúčenín vzorca (I) pre každý tu opísaný farmaceutický prostriedok a na dosiahnutie terapuetického účinku pri liečení každej z podmienok tu opísanej, bude v rozsahu od 10 µgramov (µg) do 100 miligramov (mg) na kilogram telesnej hmotnosti prijímateľa za deň, výhodne v rozsahu od 50 µg do 75 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň a najvýhodnejšie v rozsahu od 100 µg do 50 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň. Želaná dávka sa výhodne podáva dvakrát, trikrát, štyrikrát, päťkrát, šesťkrát alebo viackrát vo forme poddávok vo vhodných intervaloch počas dňa. Poddávky sa môžu podávať v jednotkových dávkových formách, napríklad s obsahom od 10 µg do 1000 mg, výhodne od 50 µg do 500 mg, výhodnejšie od 50 µg do 250 mg a najvýhodnejšie od 50 µg do 10 mg aktívnej zložky na jednotku dávkovej formy. Alternatívne, ak si to vyžaduje stav prijímateľa, sa môžu dávky podávať ako kontinuálna infúzia.

Spôsob podávania a dávkové formy budú prirodzene ovplyvňovať terapeutické množstvá zlúčenín, ktoré sú želateľné a účinné pre dané terapeutické použitie.

Napríklad orálne podávané dávky sú typicky aspoň dvojnásobné napr. 2 až 10 krát, ako dávkovacie hladiny použité v parenterálnych spôsoboch podávania, pre tú istú aktívnu zložku. V orálnom podávaní, dávkové hladiny pre zlúčeniny viažuce delta receptory podľa vynálezu môžu byť v rozsahu od 5 až 200 mg/70 kg telesnej hmotnosti/deň. V tabletkových dávkových formách sú typické dávkové hladiny aktívneho činidla v rozsahu od 10 do 100 mg na tabletku.

Zlúčeniny vzorca (I) sa môžu podávať *per se* ako aj vo forme farmaceuticky prijateľných éterov, esterov, solí alebo iných fyziologicky funkčných derivátov.

Tento vynález tiež poskytuje farmaceutické formulácie na použitie vo veterinárnej ako aj v humánnej medicíne, ktoré obsahujú ako aktívne činidlo jednu alebo viacero zlúčenín podľa vynálezu.

V takých farmaceutických formuláciách sa aktívna látka výhodne používa spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prípadne nejakými ďalšími terapeutickými zložkami. Nosič(e) musí byť farmaceuticky prijateľný v zmysle kompatibility s inými zložkami formulácie a nie škodlivý pre jeho prijímateľa. Aktívna látka sa poskytuje v množstve účinnom na dosiahnutie želaného farmakologického účinku, ako je opísané vyššie, a v kvantite vhodnej na dosiahnutie želanej dennej dávky.

Formulácie ich zahŕňajú vhodne na parenterálne ako aj neparenterálne podávanie a špecifické spôsoby podávania zahŕňajú orálne, rektálne, topické, podjazykové, mukozálne, nosové, očné, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne, transdermálne, spinálne, intratekálne, intraartikulárne, intraarteriálne, subarachnoidné, bronchiálne, lymfatické a intrauterinálne podávanie. Formulácie vhodné na parenterálne podávanie sú uprednostňované.

Ak sa aktívna látka používa vo formulácii s obsahom kvapalného roztoku, formulácia sa výhodne podáva parenterálne. Ak sa aktívna látka nachádza vo formulácii kvapalnej suspenzie alebo ak je formulácia prášku v biokompatibilnom nosiči, potom

sa formulácia výhodne podáva orálne, rektálne alebo bronchiálne.

Ak sa aktívna látka používa priamo vo forme prášku, aktívna látka sa výhodne podáva orálne. Alternatívne sa môže podávať bronchiálne, cez rozptylovanie prášku v nosnom plyne na vytvorenie plynnej disperzie prášku, ktorý sa vdychuje pacientom z dýchacieho prístroja, ktorý obsahuje vhodné rozprašovacie zariadenie.

V niektorých aplikáciách môže byť výhodné použiť aktívnu látku vo "vektorizovanej" forme, pomocou zapuzdrenia aktívnej látky v lipozóme alebo inom zapuzdrovacom médiu alebo fixáciou aktívnej látky napr. kovalentnou väzbou, cheláciou alebo asociatívnou koordináciou na vhodnej biomolekule, ktorá je vybraná z proteínov, lipoproteínov, glykoproteínov a polysacharidov.

Formulácie obsahujúce aktívnu látku podľa vynálezu môžu byť bežne prítomné v jednotkových dávkových formách a môžu sa pripraviť hocijakým dobre známym spôsobom vo farmácii. Také spôsoby vo všeobecnosti zahŕňajú krok zavedenia aktívnej zlúčeniny(ín) do spojenia s nosičom, ktorý pozostáva z jednej alebo viacerých príslušných zložiek. Typicky sa formulácie pripravujú jednotným a dôkladným prenesením aktívnej zlúčeniny(ín) do spojenia s kvapalným nosičom, jemne rozdeleným tuhým nosičom alebo do obidvoch a potom, ak je to potrebné usporiadaním produktu do dávkových foriem želanej formulácie.

Formulácie podľa vynálezu vhodné na orálne podávanie môžu byť prítomné ako diskrétne jednotky ako kapsuly, ploché kapsuly, tablety alebo žuvateľné tabletky, z ktorých každá obsahuje stanovené množstvo aktívnej zložky ako prášku alebo granúl; alebo ako suspenzia vo vodnej kvapaline alebo nevodná kvapalina ako sirup, elixír, emulzia.

Tabletky sa môžu vyrobiť stlačením alebo lisovaním, prípadne s jednou alebo viacerými vedľajšími zložkami. Stlačené tabletky sa môžu vyrobiť stlačením vo vhodnom stroji s aktívnou zlúčeninou, ktorá je vo voľne tečúcej forme ako prášok alebo granule, prípadne je zmiešaná so spojivom,

dezintegrujúcou látkou, kĺzadlom, inertným riedidlom, povrchovo aktívnym činidlom alebo vybíjacím činidlom. Lisované tabletky obsahujúce zmes práškovej aktívnej zlúčeniny s vhodným nosičom sa môžu vyrobiť lisovaním vo vhodnom stroji.

Sirup sa môže pripraviť dodaním aktívnej zlúčeniny do koncentrovaného vodného roztoku cukru, napríklad sacharózy, do ktorého sa môže tiež dodať iná vedľajšia zložka(y). Taká vedľajšia zložka(y) môže zahŕňať ochucovadlá, vhodné ochranné látky, činidlá zabraňujúce kryštalizácii cukru a činidlá na zvýšenie rozpustnosti iných zložiek ako polyhydroxyalkohol, napr. glycerol alebo sorbitol.

Formulácie vhodné na parenterálne podanie bežne obsahujú sterilný vodný prípravok aktívnej zlúčeniny, ktorý je výhodne izotonický s krvou prijímateľa (napr. fyziologický slaný roztok). Také formulácie môžu zahŕňať suspendujúce činidlá a zahusťovacie činidlá a lipozómy alebo iné mikročasticové systémy, ktoré sú určené na smerovanie zlúčeniny ku krvným zložkám alebo k jednému alebo viacerým orgánom. Formulácie môžu byť prítomné v jednotkovej dávkovej forme alebo viacdávkovej forme.

Formulácie nosových sprejov obsahujú purifikované vodné roztoky aktívnych zlúčenín s ochrannými činidlami a izotonickými činidlami. Také formulácie sú výhodne nastavené na pH a izotnický stav kompatibilný s nosovými mukózovými membránami.

Formulácie na rektálne podávanie môžu byť prítomné ako čapíky s vhodným nosičom ako kakaové maslo, hydrogenované tuky alebo hydrogenované mastné karboxylové kyseliny.

Očné formulácie sa pripravujú podobným spôsobom ako nosové spreje okrem toho, že pH a izotonické faktory sú výhodne nastavené na očné pomery.

Topické formulácie obsahujú aktívnu zlúčeninu rozpustenú alebo suspendovanú v jednom alebo viacerých médiách ako minerálny olej, petrolej, polyhydroxyalkoholy alebé iné základy používané na topické farmaceutické formulácie.

Transdermálne formulácie sa môžu pripraviť zavedením aktívnej látky do tixotrópnych alebo želatínových nosičov ako je celulózové médium, napr. metylcelulóza alebo hydroxyetylcelulóza, výsledná formulácia sa potom zabalí do transdermálneho zariadenia, prispôsobeného na zabezpečenie dermálneho kontaktu s pokožkou užívateľa.

Navyše k vyššie uvedným zložkám, formulácie podľa tohoto vynálezu môžu ďalej zahŕňať jednu alebo viac vedľajších zložiek vybraných s riedidiel, tlmivých roztokov, ochucovadiel, spojív, dezintegrujúcich činidiel, povrchovo aktívnych činidiel, zahusťovadiel, kĺzadiel, ochranných látok (zahŕňajúcich antioxidanty) a pod.

Zlúčeniny vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné estery, soli a iné fyziologicky funkčné deriváty sa môžu pripraviť príkladnými syntetickými technikami opísanými vo vyššie uvedenej medzinárodnej prihláške WO 93/15062.

Prostriedky na boj proti respiračnej depresii podľa vynálezu môžu tiež výhodne zoslabovať vedľajšie účinky látok liekov, ktoré sú iné ako respiračná depresia. Napríklad fentanyl tiež redukuje svalovú tuhosť počas aktivácie mí receporov. Taká fentanylom indukovaná svalová tuhosť sa môže inhibovať delta agonistickou zlúčeninou ako je (±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid.

Navyše taká kombinácia mí agonistických a delta agonistických zlúčenín je synergická v selektívne navzájom sa antagonizujúcich protiľahlých vedľajších účinkoch. Zlúčenina (±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid pri vysokých dávkach môže indukovať zablokovanie aktivity cez delta receptorovú aktiváciu. Mí agonista fentanylu, napríklad vykázal, že antagonizuje taký vysokodávkový blokovací účinok, ale delta agonista antagonizuje respiračnú depresiu a svalovú tuhosť ako vedľajšie účinky fentanylu. Súčasne výsledkom kombinácie týchto agonistických zlúčenín je dodatočný analgetický účinok.

Účinky nevoľnosti/zvracania mí opiátových analgetík sa môžu tiež zoslabiť delta opiátovým agonistom. Kombinácia mí- a

delta opiátových agonistov alebo zlúčenín prinášajúca obojakú mí- a delta-opiátovú receptorovú aktivitu môže vyvolávať menšiu nevolnosť a zvracanie v porovnaní so súčasne používanými mí opiátovými analgetikami.

Vynález bude ďalej ilustrovaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi.

Určité špecifikácie a spôsoby spoločné mnohým nasledujúcim príkladom, ktoré sa vzťahujú k chemickým syntézam, sú opísané v nasledujúcom odseku.

Body tavenia sa stanovili Thomas-Hooverovým prístrojom a sú nekorigované. Všetky chemické reagenty sa získali od spoločnosti Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, ak nie je uvedené inak. Komerčné rozpúšťadlá sa použili bez ďalšieho čistenia okrem tetrahydrofuránu, ktorý sa destiloval od kovového draslíka. Spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie sa rôzne získali s Perkin-Elmer R-24, Varian XK-200 alebo XL-300 spektrometrami. HPLC analýzy sa uskutočnili s Waters systémom kvapalinovej chromatografie vybaveným so 700 Satellite WISP, 600E System Controller a 991 Photdiode Array detektorom, buď s kolónou Cyclobond I (4,6 x 250 mm, Advanced Separations Technologies, Whippany, New Jersey) alebo kolónou µ-Bondapak C-18 (125 A, 3,9 x 300 mm, Waters Chromatagraphy Division, Millipore Corporation, Milford, Massachusetts) pri rýchlosti toku 1 ml/min. Analytická plynová chromatografia sa uskutočnila na prístroji Hewlett-Packard Series II, Model 5890 s plameňovo-ionizačným detektorom s použitím hélia ako nosného plynu (nástreková teplota 225 °C; teplota detektora 250 ° C). Optické rotácie sa získali na polarimetri Perkin-Elmer 241. Hmotnostné spektrá sa merali v Oneida Research Services, Whitesboro, New York. Röntgenová kryštalografia sa uskutočnila v spoločnosti Molecular Structure Corporation, College Station, Texas. Analytická tenkovrstvová chromatogafia sa uskutočnila na Analtech sklenených platniach pokrytých kremíkovým gélom GF (250 mikrónov) a preparatívna tenkovrstvová chromatografia na platniach Analtech Uniplates pokrytých kremíkovým gélom GF (1000 a 2000 mikrónov).

Elementárne analýzy sa uskutočnili v Atlantic Microlab, Norcross, Georgia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

Zmes 4-karboxybenzaldehydu (100 g, 0,66 mol), 1 l dimetyl-formamidu a 2 l dichlórmetánu sa chladila v ľadovom kúpeli. Tionylchlorid (53 ml, 0,73 mol) sa dodal po kvapkách za miešania. Po 18 hodinách pri izbovej teplote sa zmes znovu ochladila a po kvapkách sa dodal dietylamín (275 ml, 2,6 mol). Po miešaní pri izbovej teplote počas jednej hodiny sa odparilo rozpúšťadlo a zvyšok sa rozpustil vo vodnom 0,1 M hydroxide sodnom a extrahoval sa s etylacetátom. Organické vrstvy sa premyli s vodou a soľankou, sušili sa nad síranom sodným a odparovali sa za vzniku žltého oleja. Chromatografia na silikagéli s etanolom (0 - 2 %) v dichlórmetáne poskytla 44,2 g (32 %) 4-formyl-N,N-dietylbenzamidu ako žltého oleja.

Roztok 3-brómfenolu (500 g, 2,89 mol), terc.-butylchlórdi-metylsilánu (436 g, 2,89 mol), a imidazolu (500 g, 7,22 mol) v 500 ml dimetylformamidu sa cez noc miešalo pri izbovej teplote. Reakčný roztok sa nalial do 3000 ml vody a extrahoval sa dvomi 2000 ml časťami dietyléteru. Kombinované éterové extrakty sa sušili nad síranom sodným a odstránilo sa rozpúšťadlo za vzniku 846 g 3-(brómfenoxy)-terc.-dibutylmetylsilánu a bledožltej kvapaliny.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,2, (s,6H); 1,0 (s,9H); 6,75 (m,1H); 7,0 (br s,1H); 7,1 (m,2H).

3-(Brómfenoxy)-terc.-butyldimetylsilán (61,7 g, 0,21 mol) sa rozpustil v 500 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom a chladil na -78 °C. Dodal sa po kvapkách 1,6 M roztok n-butyllítia v hexáne (132 ml, 0,21 mol) pri rýchlosti takej, aby sa zachovala teplota pod -70 °C. Reakcia sa po miešaní počas 30 min po dodaní ukončila a studený roztok sa preniesol pomocou kanyly do inej nádoby obsahujúcej studený roztok (-78

°C) 4-formyl-N,N-dietylbenzamidu (44,1 g, 0,21 mol), ktorý je vyššie uvedený, v 500 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom. Rýchlosť prenosu sa sledovala na udržanie teploty pod -70 ° C. Po miešaní počas 1 hodiny pri -78 °C, sa reakcia rýchlo zastavila s nasýteným roztokom chloridu amónneho, zohriala na izbovú teplotu a zriedila s dietyléterom. Éterová vrstva sa premyla s vodou a soľankou, sušila nad síranom sodným a odparila sa za získania žltého oleja. Chromatografia na silikagéli s etanolom (0 - 1 %) v dichlórmetáne poskytlla 45,4 g (52 %) 4-(3-terc.-butyldimetylsilyloxy)-α-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako bielej tuhej látky.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,15 (s,6H); 1,0 (s,9H); 1,2 (br m,6H); 2,8 (br s,1H); 3,25 (br m,2H); 3,5 (br m,2H); 5,75 (s,1H); 6,75 (d,J=8Hz,1H); 6,85 (s,1H); 7,95 (d,J=8Hz,1H); 7,2 (t,J=8Hz,1H); 7,35 (AB q,J=8Hz,4H).

Tionylchlorid (5,3 ml, 0,075 mol) sa dodal k roztoku vyššie uvedeného benzhydrylalkoholu (19,75 g, 0,0048 mol) v 350 ml dichlórmetánu. Po miešaní pri izbovej teplote cez noc sa odparilo rozpúšťadlo, zvyšok sa znovu rozpustil v toluéne a znovu odparil kvôli odstráneniu nadbytku tionylchloridu a poskytol surový 4-(3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-α-chlór-benzyl)-N,N-dietylbenzamid.

Surový benzhydrylchlorid (približne 0,047 mol), (2R,5R)-2,5-dimetylpiperazín (6,0 g, 0,53 mol) pripravený z L-Ala-L-di-ketopiperazínu (Bachem Chemicals, Philadelphia, Pennsylvania) ako je opísané v J. Org. Chem. 50: 4909-13 (1985), jodid sodný (9,0 g, 0,06 mol) a diizopropyletylamín (14,19 g, 0,11 mol) sa zahrievali pod refluxom v acetonitrile (300 ml) pod dusíkom počas 4 hodín. Acetonitril sa odparil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (0,5 l) a premyl vodou. Organická fáza sa sušila nad síranom sodným a koncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a čistil na krátkej kolóne zo silikagélu s etanolom (5 %) v dichlórmetáne za poskytnutia zmesi 1:1 dvoch benzhydrylpiperazínových diastereomérov.

Zmes benzhydrylpiperazínových epimérov (7,6 g, 14,9 mmol) sa rozpustila v 50 ml suchého tetrahydrofuránu s 1,6 ml (18,6

mmol) alylbromidu a 5,1 g (36,9 mmol) uhličitanu sodného a miešala sa pri izbovej teplote pod dusíkom počas 2 dní. Reakčný roztok sa nalial do ľadovej vody/etylacetátu a oddelil sa. Organická vrstva sa sušila nad síranom sodným a koncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v malom množstve dichlórmetánu a umiestnil sa do silikagélovej kolóny. Diastereoméry sa oddelili elúciou s postupným gradientom etanolu v dichlórmetáne. Prvý izomér sa eluoval s 1,3 % etanolom v dichlórmetáne a druhy izomér sa získal s 1,6 % etanolom v dichlórmetáne. Frakcie obsahujúce druhý izomér sa kombinovali a po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získalo 1,44 g (-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-terc.-butyldimetylsilyloxy)benzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako hnedého oleja.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,12 (s, 6H); 0,89 (m, 12H); 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H); 1,05 (br s, 6H); 2,13 (app t, J=10,04 MHz, 1H); 2,25-2,37 (m, 3H); 2,55 (dd, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,71 (dd, J1=8,2 Hz, J2=14,2 Hz, 1H); 2,82 (br d, J=6,2 Hz, 1H); 3,12 (br s, 2H); 3,19 (m, tienené vodou, 1H); 3,36 (br s, 2H); 4,55 (s, 1H); 5,08 (d, J=10,8 Hz, 1H); 5,14 (d, J=21,5 Hz, 1H); 5,72-5,83 (m, 1H); 6,62 (d, J=8,7 Hz, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,00 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,12 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,23 (d, J=8,2 Hz, 2H); 7,33 (d, J=8,2 Hz, 2H).

Hnedý olej (1,05 g, 1,9 mmol) sa rozpustil v 8 ml acetonitrilu s 0,53 g (2,9 mmol) tetraetylamóniumfluoridu dihydrátu a miešal sa 30 minút pri izbovej teplote. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok znovu rozpustil v 1 N kyseline chlo-rovodíkovej a dietyléteri. Vodná fáza sa oddelila a neutralizovala na pH 8 s 1 N roztokom hydroxidu sodného. Produkt sa extrahoval s použitím dichlórmetánu a premyl so soľankou. Organická fáza sa sušala nad síranom sodným a po odstránení rozpúšťadla sa získalo 0,69 g (-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95 (d, J=5,4 Hz, 3H); 1,00 (d, J=5,4 Hz, 3H); 1,13 (br s, 6H); 2,19 (app t, J=10,0 Hz, 1H); 2,26-2,41 (m, 3H); 2,55 (m, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,81

(dd, J1=7,9 Hz, J2=14,1 Hz, 1H); 2,89 (br d, J=6,2Hz, 1H); 3,21 (br s, 2H); 3,21 (m, tienené, 1H); 3,39 (br s, 2H); 4,54 (s, 1H); 5,17 (d, J=11,3 Hz, 1H); 5,22 (d, J=19,6 Hz, 1H); 5,82-5,96 (m, 1H); 6,60 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,11 (t, J=7,9 Hz, 1H); 7,31 (d, J=7,9 Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,9 Hz, 2H); 9,39 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 436 (M+1,12 %), 2,82 (100 %), 153 (3 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = -27,8 ° (etanol, c = 1,2).

Časť voľného amínu (0,100 g) sa rozpustila v etanole a titrovala s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 4,0, nasledovalo zrážanie s dietyléterom z dichlórmetánu za získania 0,089 g monohydrochloridovej soli ako hygroskopického belasého prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{37}N_3O_2$ HCl 0,75 H_2O: C, 66,78; H, 8,20; N 8,65; Cl, 7,30.

Nájdené: C, 66,90; H, 8,05; N, 8,69; Cl, 7,13.

Príklad 2

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

Prvý izomér, ktorý sa eluoval z kolóny, z príkladu 1 sa získal ako 1,39 g hnedého oleja.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,11 (s, 6H); 0,86 (d, J=6,8 Hz, 3H); 0,88 (m, 9H); 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H); 1,02 (br s, 6H); 2,14 (app t, J=10,7 Hz, 1H); 2,25-2,38 (m, 3H); 2,55 (dd, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,73 (dd, J1=7,4 Hz, J2=13,9 Hz, 1H); 2,84 (br s, 1H); 3,13 (br s, 2H); 3,28 (m, tienené vodou, 1H); 3,34 (br s, 2H); 4,55 (s, 1HO; 5,09 (d, J=11,3 Hz, 1H); 5,14 (d, J=19,9 Hz, 1H); 5,74-5,84 (m, 1H); 6,63 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,02 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1H); 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2H); 7,47 (d, J=8,1 Hz, 2H).

Hnedý olej (0,95, 1,73 mmol) sa rozpustil v 8 ml acetonitrilu s 0,48 g (2,6 mmol) tetraetylamóniumfluoridu dihydrátu a miešal počas 30 min pri izbovej teplote. Po

odparení rozpúšťadla sa zvyšok znovu rozpustil v 1N kyseline chlorovodíkovej a dietyléteri. Vodná fáza sa oddelila a neutralizovala na pH 8 s 1 N roztokom hydroxidu sodného. Produkt sa extrahoval s použitím dichlórmetánu a premyl so soľankou. Organická fáza sa sušila nad síranom sodným a po odstránení rozpúšťadla sa získalo 0,64 g (-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,89 (d, J=5,8 Hz, 3H); 0,98 (d, J=5,8 Hz, 3H); 1,08 (br s, 6H); 2,10-2,43 (m, 4H); 2,56 (m, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,78 (dd, J1=7,7 Hz, J2=14,4 Hz, 1H); 2,97 (br d, J=6,0 Hz, 1H); 3,17-3,43 (m, 5H); 4,51 (s, 1H); 5,13 (d, J=8,6 Hz, 1H); 5,19 (d, J=15,6 Hz, 1H); 5,75-5,88 (m,1H); 6,57 (d, J=6,8 Hz, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,04 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,27 (d, J=8,0 Hz, 2H); 7,50 (d, J=8,0 Hz, 2H); 9,34 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 436 (M+1, 23 %), 282 (100 %), 153 (4 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = -27,3 ° (etanol, c = 1,2).

Časť voľného amínu (0,100 g) sa rozpustila v etanole titrovanom s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 4,0, potom nasledovalo zrážanie s dietyléterom z dichlórmetánu za získania 0,075 g monohydrochloridovej soli ako hygroskopického bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{37}N_3O_2$ HCl 0,5 H_2O: C, 67,41; H, 8,17; N 8,73; Cl, 7,37.

Nájdené: C, 67,16; H, 8,18; N, 8,81; Cl, 7,26.

Príklad 3

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid (0,075 g, 0,17 mmol, príklad 1) sa rozpustil v toluéne (10 ml), vložil sa do banky s obsahom Lindarovho katalyzátora (0,071 g, cca 0,033 mmol Pd)

a miešal sa počas 3,5 hodiny pod vodíkovou atmosférou. Roztok sa filtroval cez celit, rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa čistil na silikagéli s 5 % etanolom v dichlórmetáne za získania 0,065 g (-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako svetlo-hnedej tuhej látky.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,75-1,41 (m, 17H); 2,10-2,43 (m, 4H); 2,56 (m, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,03-3,52 (m, 6H); 4,50 (s, 1H); 6,57 (d, J=7,4 Hz, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,07 (t, J=7,9 Hz, 1H); 7,27 (d, J=7,7 Hz, 2H); 7,48 (d, J=7,7 Hz, 2H); 9,33 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 438 (M+1, 5 %), 282 (100 %), 155 (4 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = -37,5 ° (etanol, c = 1,2).

Časť voľného amínu (0,055 g) sa rozpustila v etanole titrovanom s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 4,0, potom nasledovalo zrážanie s dietyléterom z dichlórmetánu za získania 0,045 g monohydrochloridovej soli ako hygroskopického belasého prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{39}N_3O_2$ HCl 0,5 H_2O: C, 67,13, H, 8,55; N 8,70. Nájdené: C, 67,23; H, 8,55; N, 8,49.

Príklad 4

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)- 3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid (0,200 g, 0,046 mmol, príklad 2) sa rozpustil v toluéne (10 ml) a miešal počas 4 hodín pod vodíkovou atmosférou. Roztok sa filtroval cez celit za získania 0,182 g surového produktu. Fenol sa chránil, aby za zlepšilo chromatografické rozlíšenie. Zmes surového produktu (0,18 g), terc.-butylchlórdimetylsilánu (0,93 g) a imidazolu (0,070 g) v 10 ml acetonitrilu sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Reakčný roztok sa vylial do 100 ml vody a extrahoval s dvomi 50 ml časťami dichlórmetánu. Kombinované

extrakty sa sušili nad síranom sodným a odstránilo sa rozpúšťadlo. Zvyšok sa čistil na silikagélovej kolóne s etanolom (0-4 %) v dichlórmetáne za získania 0,085 g (-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-benzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako svetlo hnedej tuhej látky.

Materiál (0,080 g) sa rozpustil v acetonitrile a spracoval sa s tetraetylamóniumfluoridom dihydrátom (0,040 g). Po 30 minútach sa odstránilo rozpúšťadlo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 1 N kyseline chlorovodíkovej (5 ml) a dvakrát sa premyl s dietyléterom. Vodná fáza sa potom upravila na pH 9 s 1 N roztokom hydroxidu sodného a extrahovala sa s dichlórmetánom. Dichlórmetánové extrakty sa kombinovali, sušili nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku za zísaknia 0,056 g (-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako svetlo hnedej tuhej látky.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,72-1,41 (m, 17H); 1,95-2,34 (m, 4H); 2,56 (m, čiastočne tienené DMSO, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,02-3,48 (m, 6H); 4,47 (s, 1H); 6,56 (br s, 1H); 6,83 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,24 (d, J=6,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J=6,5 Hz, 2H); 9,31 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 438 (M+1, 12 %), 282 (100 %), 155 (4 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = -36,7 ° (etanol, c = 1,3).

Voľný amín (0,044 g) sa rozpustil v etanole titrovanom s etanolovým chlorovodíkom na pH 4,0, potom nasledovalo zrážanie s dietyléterom z dichlórmetánu za získania 0,031 g monohydrochloridovej soli ako hygroskopického bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{39}N_3O_2$ HCl H_2O: C, 65,90; H, 8,60; N 8,54. Nájdené: C, 65,72; H, 8,41; N, 8,52.

Príklad 5

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid

3-(Brómfenoxy)-terc.-butyldimetylsilán (146 g, 0,51 mol, príklad 1, infra) sa rozpustil v suchom tetrahydrofuráne pod dusíkom a chladil na -78 °C. Roztok 1,6 M n-butyllítia v hexáne (318 ml, 0,51 mol) sa dodal po kvapkách pri rýchlosti, pri ktorej sa zachová teplota pod -70 °C. Reakcia sa po 30 minútovom miešaní po dodaní ukončila a studený roztok sa preniesol do inej nádoby s obsahom studeného (-78 °C) roztoku 4-brómbenzaldehydu (94,3 g, 0,51 mol) v 1000 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom. Rýchlosť prenosu sa sledovala na udržanie reakčnej teploty pod -70 °C. Reakčná zmes sa miešala počas ďalších 45 minút pri -78 °C a potom prudko ukončila so 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Po ohriatí na izbovú teplotu, sa zmes zriedila s 2000 ml dietyléteru a premyla sa 2000 ml vody a potom 500 ml nasýteného chloridu sodného. Éterový roztok sa sušil nad síranom sodným a po odstránení rozpúšťadla sa získalo 197,2 g surového α-(4-bróm-fenyl)-3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzylového alkoholu ako žltého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,2 (s, 6H); 0,9 (s, 6H); 5,7 (s, 1H); 6,75 (dd, J1=2 Hz, J=8 Hz, 1H); 6,8 (br s, 1H); 6,9 (d, J=8 Hz, 1H); 7,15 (t, J=8 Hz, 1H); 7,25 a 7,45 (AB q, J=8 Hz, 4H).

Surový benzhydrylalkohol (53,2 g, 135 mmol) sa rozpustil v 1000 ml dichlórmetánu a 14,7 mol (202 mmol) tionylchloridu sa dodalo po kvapkách. Roztok sa miešal počas noci pri izbovej teplote a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua. Surový produkt sa znovu rozpustil v 500 ml toluénu a rozpúšťadlo sa znovu odstránilo za vákua na odstránenie nadbytku tionylchloridu za poskytnutia surového α-(4-brómfenyl)-3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzylchloridu ako tmavého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,2 (s, 6H); 1,0 (s, 9H); 6,0 (s, 1H); 6,78 (dd, J1=1 Hz, J=8 Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,2 (t, J=8 Hz, 2H); 7,27 a 7,47 (AB q, J=8 Hz, 4H).

Surový benzhydrylchlorid (približne 42 mmol) sa skombinoval s 9,55 g (84 mmol) (+)-(2S,5S)-2,5-dimetylpiperazínu, pripraveného z L-Ala-L-Ala-diketopiperazínu (Bachem Chemicals, Philadalphia, Pennsylvania) ako je opísané v J. Org. Chem. 50: 4909-13 (1985) a 30 ml toluénu a zahrieval

sa pod refluxom cez noc pod dusíkom. Toluén sa odstránil za vákua a zvyšok sa znovu rozpustil v dietyléteri a premyl 1,0 M hydroxidom sodným, po ktorom nasledoval nasýtený vodný roztok chloridu sodného. Éterový roztok sa sušil nad síranom sodným a po odstránení rozpúšťadla sa získal tmavý olej. Produkt sa čistil chromatografiou na silikagéli (Waters Prep 500) s 0,5 až 0,7 % etanolom v dichlórmetáne s 0,1 % trietylamínom za získania 8,01 g (39 %) (2S,5S)-1-(4-bróm-α-(3-terc.-butyldimetylsilyloxy)fenyl)benzyl)-2,5-dimetylpiperazínu ako zmesi diastereomérov 1:1.

Vyčistený benzhydrylpiperazín (1,51 g, 3,1 mmol) sa rozpustil v 20 ml suchého tetrahydrofuránu s 0,27 ml (3,2 mmol) alylbromidu a 1,6 g (15,5 mmol) uhličitanu sodného a zahrieval sa pod refluxom cez noc pod dusíkom. Ochladený reakčný roztok sa filtroval a rozpúšťadlo sa odstránilo za získania 1,62 g surového (2S,5S)-1-alyl-(4-bróm-α-(3-terc.-butyldimetylsilyl-oxy)fenyl)benzyl)-2,5-dimetylpiperazínu ako žltého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,15 (s, 6H); 0,95-1,1 (m, 12H); 1,45 (m, 1H); 2,2-2,25 (m, 4H); 2,6 (m, 1H); 2,75-3,1 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 4,45 (s, 1H); 5,1-5,25 (m, 3H); 5,85 (m, 1H); 6,75 (d, J=8 Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,1 (m, 1H); 7,2-7,5 (m, 4H).

Vyššie získaný produkt (1,4 g, 2,6 mmol) sa rozpustil v 10 ml suchého tetrahydrofuránu a ochladil na -78 °C pod dusíkom. Roztok 1,6 M n-butyllítia v hexáne (1,6 ml, 2,6 mmol) sa dodal po kvapkách pri rýchlosti, pri ktorej sa udržala teplota pod -70 °C. Potom sa oranžový roztok miešal ďalších 30 minút pri nízkej teplote, zaviedol sa bezvodý plynný oxid uhličitý do reakčného roztoku pri rýchlosti, pri ktorej sa udržala teplota pod -60 °C. Dodávanie oxidu uhličitého sa zastavilo, keď sa farba reakčného roztoku zmenila na bledo žltú. Reakcia mohla zahrievať na izbovú teplotu za miešania a roztok sa odstránil za vákua. Zvyšok sa znovu rozpustil v 50 ml toluénu a rozpúšťadlo sa znovu odstránilo za vákua kvôli odstráneniu zvyšného n-brómbutánu. Reakcia poskytla 1,39 g

lítiovej soli α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzyl)benzoovej kyseliny.

Lítiumbenzoátová soľ (1,39 g, 2,8 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne a ochladila na 0 °C. Tionylchlorid (0,3 ml, 4,2 mmol) sa dodal po kvapkách. Po miešaní počas 2 hodín sa dodal koncentrovaný hydroxid amónny (6,0 ml). Výsledný tmavo žltý kal sa mohol zahrievať na izbovú teplotu a miešal sa počas ďalšej hodiny. Reakčný roztok sa premyl s vodou a sušil nad síranom sodným. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok čistil chromatografiou na silikagéli s 1 až 3 % metanolom v dichlórmetáne za získania 0,1 g 4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu ako žltej živice.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,15 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 0,97 (d, J=6 Hz, 3H); 1,05 (d, J=6 Hz, 3H); 2,2-2,5 (m, 4H); 2,65 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 4,55 (s, 1H); 5,1 (d, J=10 Hz, 1H); 5,2 (d, J=16 Hz, 1H); 5,85 (m, 1H); 6,1 (br s, 2H); 6,65 (d, J=8 Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 6,95 (d, J=8 Hz, 1H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,55 a 7,7 (AB q, J=8 Hz, 4H).

Vyššie uvedený benzamid (0,10 g, 0,20 mmol) sa rozpustil v 2 ml acetonitrilu so 60 mg (0,3 mmol) tetraetylamóniufluoridu hydrátu a miešal sa pri izbovej teplote počas jednej hodiny. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozpustil v dichlórmetáne a premyl s vodu (pH = 8), potom sa sušil nad síranom sodným a odstránilo sa rozpúšťadlo za získania 90 mg béžovej tuhej látky. Monohydrochloridová soľ sa pripravila titráciou na pH 4,3 s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej (približne 0,2 M), po ktorej nasledovalo zrážanie s dietyléterom za vzniku 49 mg 4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu hydrochloridu ako hygroskopického bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{23}H_{29}N_3O_2$ HCl 1,5 H_2O: C, 62,36; H, 7,51; N 9,49; Cl 8,00 . Nájdené: C, 62, 38; H, 7,42; N, 9,41; Cl 8,10.

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 380 (M+1, 100 %).

Príklad 6

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid

Trojhrdlá 12 l banka s guľatým dnom sa naplnila s trans-2,5-dimetylpiperazínom (767 g, 6,72 mol), ktorý bol rekryštalizovaný z toluénu na bod topenia = 115 - 119 °C, a 600 ml vody. Banka sa chladila v ľadovom kúpeli a pomaly sa dodal roztok metánsulfónovej kyseliny (1290 g, 13,4 mol) v 600 ml vody za miešania a chladenia tak, aby sa udržala teplota pod 40 ° C. Roztok sa ochladil na 20 °C a dodalo sa 800 ml etanolu. Dávkovací 500 ml lievik sa naplnil so 60 % vodným octanom draselným z 2 l zásobníka roztoku a octan draselný sa dodal do reakčnej nádoby na úpravu pH do 4,0. Druhý dávkovací lievik sa naplnil roztokom etylchlórmravčanu (642 ml, 6,71 mol) v 360 ml tetrahydrofuránu. Roztoky etylchlórmravčanu a octanu draselného sa simultánne dodávali po kvapkách pri rýchlosti, pri ktorej sa udržiava reakčný roztok na pH 4,0 ± 0,1, s chladením, ktoré je potrebné na udržanie teploty na 25 °C. Po dodaní celkového etylchlórmravčanu sa reakcia miešala počas 1 hodiny s pokračujúcim dodávaním roztoku octanu draselného na udržanie pH 4,0. Organické rozpúšťadlá sa odstránili destiláciou za vákua. Zostávajúci vodný roztok sa premyl s 1500 ml etylacetátu na odstránenie hocijakej bis-karbamátovej nečistoty. Premývací etylacetát sa extrahoval s dvomi 500 ml podielmi 1 M kyseliny chlorovodíkovej na znovuzískania želaného produktu. Kyselinové extrakty sa kombinovali s pôvodným vodným roztokom a upravilo sa pH na 11 dodaním 10 M hydroxidu sodného, s chladením na udražanie teploty pod 40 °C. Vodný roztok sa extrahoval s dvomi 1500 ml podielmi etylacetátu, kombinované extrakty sa sušili na síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstránilo za získania 927 g (74 %) etyl trans-2,5-dimetyl-1-piperazínkarboxylátu ako žltého oleja.

Zmes etyl trans-2,5-dimetyl-1-piperazínkarboxylátu (643 g, 3,45 mol), alylbromidu (328 ml, 3,80 mol) a uhličitanu sodného (440 g, 4,15 mol) v 2500 ml acetonitrilu sa zahrievala pod refluxom 1,5 hodiny. Reakcia sa ochladila na izbovú

teplotu, filtrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua. Zvyšok sa rozpustil v 4000 ml dichlórmetánu a premyl dvomi 500 ml podielmi 1 M hydroxidu sodného. Dichlórmetánový roztok sa sušil nad síranom horečnatým a po odstránení rozpúšťadla sa získalo 630 g (81 %) etyl trans-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazínkarboxy-látu ako oleja.

Etyl trans-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazínkarboxylát (630 g, 2,78 mol) sa dodal k roztoku peliet 87 % hydroxidu draselného (2970 g, 46 mol) v 4300 ml 95 % etanolu a zahrievalo sa 1 hodinu pod refluxom. Pozorovalo sa uvoľňovanie oxidu uhličitého počas prvej 0,5 - 1 hodiny zahrievania. Reakcia sa ochladila pod teplotu refluxu a opatrne sa pridalo 2000 ml toluénu. Etanol sa odstránil azeotropickou destiláciou pri 105 °C pri dodávaní ďalších 4000 ml toluénu do reakčnej nádoby počas priebehu destilácie. Po zozbieraní 9000 ml destilátu sa reakcia ochladila na 100 °C a opatrne sa dodalo 1000 ml toluénu. Roztok sa pomaly ochladzoval na 5 °C a udržiaval sa pri 5 °C počas 30 minút. Roztok sa filtroval, filtračný koláč sa premyl s ďalšími 1500 ml toluénu. Filtrát sa premyl s 1000 ml vody, sušil nad síranom horečnatým a po odstránení rozpúšťadla sa získalo 296 g (69 %) trans-1-alyl-2,5-dimetyl-piperazínu ako tmavej kvapaliny.

3-(Brómfenoxy)-terc.-butyldimetylsilán (155,2 g, 0,54 mol, príklad 1, infra) sa rozpustil v 600 ml suchého tetrahydrofuránu, sušeného nad mulekulovými sitami, potom sa preniesol do reakčnej nádoby a zriedil sa 1200 ml suchého tetrahydrofuránu a ochladil sa na -78 °C. n-Butyllítium (310 ml 1,6 M roztoku v hexáne) sa dodalo za miešania pod dusíkom pri rýchlosti udržujúcej teplotu pod -70 °C. Miešanie pokračovalo pri -78 °C počas 45 min. Roztok 3-brómbenzaldehydu (100 g, 0,54 mol) v 900 ml suchého tetrahydrofuránu sa dodalo pri rýchlosti udržujúcej teplotu pod -70 °C.

Po 30 min miešania pri -78 °C sa reakcia prudko ukončila dodaním 500 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, čo umožnilo ohriatie na izbovú teplotu. Zmes sa zriedila vodou a dietyléterom a éterová vrstva sa premyla so soľankou, sušila nad síranom sodným a po odparení sa získalo 216,2 g žltého

oleja. Chromatografiou na silikagéli s hexán:etylacetátom (4 - 25 %) sa získalo 98,86 g (51 %) α-(3-brómfenyl)-(3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzylakloholu ako žltého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,2 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 2,3 (br s, 1H); 5,7 (s, 1H); 6,75 (d, J=8 Hz, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,9 (d, J=8 Hz, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (d, J=8 Hz, 1H); 7,4 (d, J=8 Hz, 1H); 7,5 (s, 1H).

K vyššie uvedenému benzhydrylalkoholu (98,9 g, 0,25 mol) v 500 ml dichlórmetánu sa po kvapkách dodal tionylchlorid (27,5 ml, 0,38 mol) a zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa znovu rozpustil v toluéne a rozpúšťadlo sa znovu odstránilo za vákua na odstránenie nadbytku tionylchloridu za získania 154 g surového α-(3-brómfenyl)-(3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzylchloridu ako hnedého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,2 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 6,0 (s, 1H); 6,8-7,0 (m, 3H); 7,2-7,6 (m, 5H).

Zmes vyššie uvedeného benzhydrylchloridu (103,5 g, 0,25 mol) a trans-1-alyl-2,5-dimetylpiperazínu (96,9 g, 0,63 mol) v 50 ml toluénu sa zahrievala pod refluxom cez noc. Do chladenej reakčnej zmesi sa dodal acetonitril (350 ml) a tetraetylamóniumfluorid hydrát (75 g, 0,38 mol). Po miešaní pri izbovej teplote počas 30 minút sa odstránilo rozpúšťadlo za vákua za získania 344 g surovej zmesi diastereomérov ako tmavo hnedého oleja. Chromatografiou na silikagéli s dichlórmetánom:etanolom (99:1) sa získalo 31,15 g tmavej tuhej látky obsahujúcej 95 % menej pohyblivého diastereoméru (RF = na silikagéli s dichlórmetánom:etanolom:hydroxidom amónnym/95:5:1). Kryštalizácia z izopropanolu poskytla 28,6 g (55 % teoretických pre jeden diastereomér) (±)-3-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-brómbenzyl)fenolu ako bielej tuhej látky s b.t.=186-189 °C.

NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95 (d, J=6 Hz, 3H); 1,03 (d, J=6 Hz, 3H); 1,8 (dd, J1=6 Hz, J2=10 Hz, 1H); 2,1 (dd, J1=6 Hz, J2=10 Hz, 1H); 2,4-2,6 (m, 3H); 2,7 (d, J=11 Hz, 1H); 2,8 (dd, J1=7 Hz, J2=14 Hz, 1H); 3,2 (dd, J1=6 Hz, J2=13 Hz, 1H); 4,9 (s, 1H); 5,1 (d, J=10 Hz, 1H); 5,2 (d, J=18 Hz, 1H); 5,7-5,9

(m, 1H); 6,6-6,8 (m, 3H); 7,0-7,4 (m, 4H); 7,55 (s, 1H); 9,35 (s, 1H).

Vyššie uvedený brómbenzén (3,22 g, 7,75 mmol) sa rozpustil v 25 ml dimetylformamidu s kyanidom meďným (1,39 g, 15,5 mmol) a reakcia sa zahrievala pod refluxom počas 3 dní. Reakcia sa ochladila na izbovú teplotu a naliala do 300 ml vodného 30 % roztoku kyanidu sodného. Zmes sa extrahovala s 250 ml etylacetátu. Rozpúšťadlo sa odstránilo a zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli s etanolom (0-20 %) v dichlórmetáne za získania 1,3 g (46 %) (±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-benzonitrilu, b.t.=169-171 °C.

Výpočty pre $C_{23}H_{27}N_3O$: C, 76,42; H, 7,53; N 11,62. Nájdené: C, 76,358; H, 7,54; N, 11,62.

Peroxid vodíka (0,5 ml 30 % hmotn. roztoku) sa dodal k zmesi benzonitrilu (0,50 g, 1,4 mmol), 0,7 ml 10 N vodného roztoku hydroxidu sodného a 3 ml etanolu. Reakcia bola exotermická s uvoľňovaním plynu a tvorbou bielej zrazeniny. Po piatich minútach sa zmes opatrne zahrievala pod spätným chladičom v olejovom kúpeli pri 60 °C počas 3 hodín. Po ochladení na izbovú teplotu sa dodal 6 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej na úravu pH na 8. Zmes sa odparovala do sucha za vákua a zvyšok sa extrahoval medzi etylacetátom a tlmivým roztokom s pH 8. Organicka vrstva sa premyla s tlmivým roztokom s pH 8 a soľankou, sušila nad síranom sodným a po odparení rozpúšťadla sa získalo 0,42 g (79 %) (±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu ako svetlej žltej tuhej látky.

NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95 (d, J=6 Hz, 3H); 1,05 (d, J=6 Hz, 3H); 1,9 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,5-2,8 (m, 3H); 2,9 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 3,3 (br m, 1H);4,9 (s, 1H); 5,1 (d, J=11 Hz, 1H); 5,2 (d, J=18 Hz, 1H); 5,8 (m, 1H); 6,6-6,8 (m, 3H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,2-7,45 (m, 2H); 7,55 (d, J=8 Hz, 1H); 7,65 (d, J=8 Hz, 1H); 7,9 (m, 2H); 9,3 (br m, 1H).

Produkt sa rozpustil v absolútnom etanole a premenil sa na monohydrochloridovú soľ titráciou na pH 3 s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Soľ sa vyzrážala s

dietyléterom a sušila za vákua za získania 93 mg bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{23}H_{29}N_3O_2$ HCl 0,6 H_2O: C, 64,73; H, 7,37; N 9,85; Cl 8,31 . Nájdené: C, 64,81; H, 7,26; N, 9,46; Cl 8,09.

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 380 (M+1, 76 %); 379(M+, 9 %); 226 (39 %); 153 (100 %).

Príklad 7

N,N-Dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid.

Tionylchlorid (2,9 ml, 40,2 mmol) sa dodal k roztoku 4-(3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-α-hydroxybenzyl)-N,N-dietybenz-amidu (11,0 g, 26,8 mmol, príklad 1, infra) v 150 ml dichlórmetánu. Po miešaní počas 1 hodiny pri izbovej teplote sa odstránilo rozpúšťadlo za vákua. Zvyšok sa rozpustil v toluéne a roztok sa znovu odparoval za vákua na odstránenie nadbytku tionylchloridu, čo sa opakovalo ešte raz. Surový produkt sa rozpustil v toluéne (50 ml) a dodal sa (2R,5R)-2,5-dimetyl-piperazín, pripravený z D-Ala-D-Ala-diketopiperazínu (Bachem Chemicals, Philadalphia, Pennsylvania) ako je opísané v J. Org. Chem. 50: 4909-13 (1985). Zmes sa zahrievala pod refluxom cez noc pod dusíkom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa znovu rozpustil v etylacetáte a premyl s 1,0 M hydroxidom sodným a vodou. Organická vrstva sa sušila nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo za získania tmavého oleja. Surový produkt sa rozpustil v 100 ml acetonitrilu, dodal sa tetraetylamóniumfluorid hydrát (8,07 g, 39,6 mmol) a zmes sa miešala pri izbovej teplote počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua. Zvyšok sa rozpustil v 100 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 200 ml dietyléteru. Vodná vrstva sa upravila na pH 8 s 5 M hydroxidom sodným a extrahovala s dichlórmetánom (dva 300 ml podiely). Dichlórmetánová fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila do sucha za získania 8,03 g hnedého oleja .Rekryštalizácia z etanol-hexánu poskytla 1,37 g N,N-Dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-pipe-razinyl)benzyl)benzamidu (26 % teoretického výťažku pre jeden diastereomér).

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,95 (d, J=6 Hz, 3H); 1,05 (d, J=6 Hz, 3H); 1,0-1,3 (br m, 6H); 2,1 (t, J=11 Hz, 1H); 2,65 (dd, J1=3 Hz, J2=11 Hz, 1H) 2,75 (d, J=13 Hz, 1H); 3,0-3,4 (br m, 5H); 3,5 (br m, 2H); 4,5 (s, 1H); 6,65 (d, J=8 Hz, 1H); 6,8 (d, J=8 Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,3 (d, J=8 Hz, 2H); 7,5 (d, J=8 Hz, 2H).

Výpočty pre $C_{24}H_{33}N_3O_2$ 0,5 H_2O: C, 71,26; H, 8,47; N 10,39. Nájdené: C, 71,32; H, 8,46; N, 10,18.

Hmotnostné spektrum (Cl-CH_4) m/z: 395 (M, 26 %); 282(100 %); 113 (21 %).

Príklad 8

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzamid

Tionylchlorid (26 ml, 0,36 mol) sa dodal po kvapkách k roztoku 4-karboxybenzaldehydu (50,0 g, 0,33 mol) v 2000 ml dichlórmetánu:N,N-dimetylformamidu (4:1 zmes). Zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Po kvapkách sa pridal etylmetylamín (75,0 g, 1,3 mol) a miešanie pokračovalo pri izbovej teplote počas 90 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, zvyšok sa rozpustil v 500 ml 0,1 M hydroxidu sodného a extrahoval sa etylacetátom. Organická fáza sa premyla s vodou, sušila nad síranom sodným a po odparení za vákua sa získalo 23,8 g (38 %) N-etyl-4-formyl-N-metylbenzamidu ako žltého oleja.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,1 (m, 3H); 1,2 (m, 3H); 3,2 (m, 2H); 3,5 (m, 2H); 7,5 (d, J=8 Hz, 2H); 7,9 (d, J=8 Hz, 2H); 10,0 (s, 1H).

N-Etyl-4-formyl-N-metylbenzamid (23,8 g, 0,12 mol) reagoval s 3-(brómfenoxy)-terc.-butyldimetylsilánom a n-butyllítiom ako je opísané v príklade 5 za získania 19,6 g (40 %) 4-(3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-α-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu ako bezfarebného oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,1 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 1,1 (m, 3H); 2,9 a 3,0 (s, 3H); 3,05 (d, J=3 Hz, 1H); 3,3 (m, 1H); 6,95 (d, J=8 Hz, 1H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,25 (AB kvarteto, J=8 Hz, 4H).

Benzhydrylalkohol (19,5 g, 0,049 mol) sa spracoval s tionylchloridom a (2S,5S)-2,5-dimetylpiperazínom ako je opísané v príklade 7 za získania 8,13 g (34 %) zmesi 1:1 4-((αR)-α-(2S,5S)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu a 4-((αS)-α-(2S,5S)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu ako bielej tuhej látky. Po chromatografii na silikagéli (Waters Prep 500) s dichlórmetánom:etanolom:trietylamínom (100:0,5:0,1) sa získalo 0,95 4-((αR)-α-(2S,5S)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxy-benzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu ako menej pohyblivého diaste-reoméru.

Produkt (0,77 g, 1,55 mmol) sa spracoval s alylbromidom (0,14 ml, 1,6 mmol) ako je opísané v príklade 5 za získania 0,71 g svetlo béžovej tuhej látky a rozpustil sa v 25 ml acetonitrilu a spracoval sa s tetraetylamóniumfluoridom hydrátom (0,40 g) pri izbovej teplote počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo za vákua a zvyšok sa rozpustil v dietyléteri a 1 N vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa upravila na pH 8 s 10 N hydroxidom sodným a extrahovala sa dichlórmetánom, sušila nad síranom sodným a odparovala sa za vákua za získania 0,51 g 4-((αR)-α-(2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu ako bielej tuhej látky.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,95 (d, J=6 Hz, 6H); 1,2 (br m, 3H); 2,1-2,5 (m, 4H); 2,6 (m, 1H) 2,7-2,95 (m, 2H); 3,25 (br m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,55 (br m, 1H); 4,45 (s, 1H); 5,1-5,2 (m, 2H); 5,8 (m, 1H); 6,6 (d, J=8 Hz, 1H); 6,9 (d, J=8 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (t, J=8 Hz, 1H); 7,25 (d, J=8 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8 Hz, 2H).

Konverzia na monohydrochloridovú soľ, ako je opísané v príklade 6, poskytla 0,42 g bielej tuhej látky.

Výpočty pre $C_{26}H_{35}N_3O_2$ HCl 0,75 H_2O: C, 66,22; H, 8,02; N 8,91; Cl 7,52.

Nájdené: C, 65,96; H, 8,02; N, 8,92; Cl 7,54.

$[\alpha]^{20}_D$ = + 9,8 ° (abs. etanol, c = 1,5).

Hmotnostné spektrum ($Cl-CH_4$) m/z: 422 (M+1, 53%); 268 (25 %); 153 (100 %).

Príklad 9

3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol a 3-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol

Roztok (2S,5S)-1-alyl-4-(4-bróm-α-(3-terc.-butyldimetylsilyloxy)fenyl)benzyl)-2,5-dimetylpiperazínu (0,37 g, 0,7 mmol, príklad 5, infra) v 50 ml suchého tetrahydrofuránu sa ochladil na -78 °C. n-Butyllítium (0,44 ml 1,6 M roztoku v hexánoch) sa dodalo po kvapkách. Po 10 minútovom miešaní pri -78 °C sa dodal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (10 ml). Zmes sa ohriala na izbovú teplotu a zriedila s dietyléterom a vodou. Éterová vrstva sa sušila nad síranom sodným a po odparení sa získal svetložltý olej, ktorý sa čistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou za získania 0,23 g žltej sklovitej látky. Produkt sa rozpustil v acetonitrile a spracoval sa tetraetylamóniumfluoridom hydrátom počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo za vákua a zvyšok sa rozpustil v 1 N kyseline chlorovodíkovej a extrahoval s dietyléterom. Vodná vrstva sa upravila na pH 8 s vodným roztokom hydroxidu sodného, extrahovala sa s dichlórmetánom, organická vrstva sa sušila nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo za získania 0,16 g izomérnej zmesi 1:1 3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu a 3-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-di-metyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu ako žltého oleja.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,9-1,2 (m, 6H); 2,2-2,8 (m, 5H); 2,8-3,2(m, 2H); 3,4 (m, 1H); 4,5 (s, 0,5H); 4,6 (s, 0,5H); 5,1-5,25 (m, 2H); 5,8 (m, 1H); 6,6 (d, J=8 Hz, 1H); 6,7-7,5 (m, 8H).

Časť produktu (40 mg) sa rozpustila v absolútnom etanole a titrovala sa na pH 4 s etanolovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Dietyléter sa dodal na zráženie monohydro-

chloridovej soli ako bielej tuhej látky. Po sušení za vákua pri 65 °C cez noc sa zísakalo 25 mg soli.

Výpočty pre $C_{22}H_{28}N_2O$ HCl 0,75 H_2O: C, 68,12; H, 7,58; N 7,16.

Nájdené: C, 68,12; H, 7,95; N, 7,25.

Príklad 10

(±)-N,N-Dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid

4-(3-terc.-Butyldimetylsilyloxy)-α-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid (príklad 1, infra) sa opracoval s tionylchloridom trans-2,5-dimetylpiperazínom ako je opísané v príklade 5. Surová zmes diastereomérov sa čistila chromatografiou na silikagéli (Waters Prep 500) s dichlórmetánom:etanolom:trietylamínom (100:0,25:0,1). Menej pohyblivý izomér (1,28 g, 2,5 mmol) sa rozpustil v acetonitrile a spracoval s tetraetylamóniumfluoridom hydrátom (0,6 g, 4,0 mmol) ako v príklade 7 za získania 0,46 g (±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamidu ako bielej tuhej látky, b.t.= 175-177 °C.

NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,85 (d, J=6 Hz, 3H); 1,1-1,2 (m, 9H); 1,45 (m, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,5 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,8 (m, 2H); 3,2-3,6 (m, 4H); 5,25 (s, 1H); 6,6 (d, J=8 Hz, 1H); 6,75 (d, J=8 Hz, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,25 (d, J=8 Hz, 2H); 7,4 (d, J=8 Hz, 2H); 9,25 (s, 1H).

Zmes produktu (0,31 g, 0,78 mmol), 96 % kyseliny mravčej (0,12 ml, 3,1 mmol) a 37 % vodného roztoku formaldehydu (0,06 ml, 2,3 mmol) sa zahrievala v olejovom kúpeli pri 80 °C cez noc. Ochladená reakčná zmes sa rozpustila v 3 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a extrahovala s dietyléterom. Vodná vrstva sa upravila na pH 8 s 10 N hydroxidom sodným a extrahovala s dichlórmetánom. Organická vrstva sa sušila na síranom sodným a po odparení sa získal hnedý olej. Surový produkt sa čistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou s dichlórmetánom:etanolom:hydroxiodm sodným (95:5:1) za získania 0,160 g žltého oleja. Kryštalizácia z etylacetátu poskytla 0,105 g (±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-

1-pi-perazinyl)benzyl)benzamidu ako tuhej bielej látky, b.t. 220-221 °C.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,9 (d, J=6 Hz, 3H); 1,15 (d, J=6 Hz, 3H); 1,2 (br m, 6H); 1,85 (m, 1H); 2,0-2,3 (m, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,5-2,8 (m, 3H); 3,3 (br m, 2H); 3,6 (br m, 2H); 5,25 (s, 1H); 6,6 (d, J=8 Hz, 1H); 6,8 (d, J=8 Hz, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,05 (t, J=8 Hz, 1H); 7,15 (d, J=8 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8 Hz, 2H).

Výpočty pre $C_{25}H_{35}N_2O_2$: C, 73,31; H, 8,61; N 10,26.

Nájdené: C, 73,11; H, 8,65; N, 10,25.

Príklad 11

(+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

Použil sa spôsob opísaný v príklade 1 s použitím (2S,5S)-2,5-dimetylpiperazínu za získania 4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-(terc.-butyldimetylsilyloxy)benzyl)-N,N-dietylbenzamidu (1,51 g). Chromatografia na silikagéli s dichlórmetánom:etanolom (1-2 %) poskytla 0,27 g (27 % teoretických na jeden diastereomér) menej pohyblivého izoméru. Spracovanie s tetraetylamóniumfluoridom v acetonitrile ako v príklade 1 poskytlo 0,18 g (85 %) (+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako bielej tuhej látky.

NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,85 (d, J=6 Hz, 3H); 0,95 (d, J=6 Hz, 3H); 1,1 (br m, 6H); 2,1-2,6 (m, 5H); 2,6-2,95 (m, 2H); 3,0-3,5 (br m, 5H); 4,5 (s, 1H); 5,1 (d, J=8 Hz, 1H); 5,2 (d, J=14 Hz, 1H); 5,85 (m, 1H); 6,8 (d, J=8 Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,25 (d, J=8 Hz, 2H); 7,5 (d, J=8 Hz, 2H); 9,25 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl) m/z: 436 (M+1, 74 %); 282 (100 %); 153 (7 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = + 21,6 ° (abs. etanol, c = 1,1).

Monohydrochloridová soľ sa pripravila podľa príkladu 1 za vzniku 0,148 g bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{37}N_3O_2$ HCl H_2O: C, 66,17; H, 8,24; N 8,57; Cl, 7,23.

Nájdené: C, 66,36; H, 8,16; N, 8,66; Cl 7,33.

Pohyblivejší izomér z chromatografie sa tiež izoloval (0,22 g, 22 % teoretických na jeden diastereomér) a spracoval sa s tetraetylamóniumfluoridom za vzniku 0,090 g (53 %) (+)-4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ako bielej tuhej látky.

NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,85 (d, J=6 Hz, 3H); 0,95 (d, J=6 Hz, 3H); 1,1 (br m, 6H); 2,1-2,5 (m, 5H); 2,8 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 3,05-3,5 (br m, 5H); 4,5 (s, 1H); 5,1 (d, J=10 Hz, 1H); 5,2 (d, J=15 Hz, 1H); 5,8 (m, 1H); 6,6 (d, J=8 Hz, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,9 (d, J=8 Hz, 1H); 7,1 (t, J=8 Hz, 1H); 7,3 (d, J=8 Hz, 2H); 7,5 (d, J=8 Hz, 2H); 9,25 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (Cl) m/z: 436 (M+1, 3,7 %); 282 (100 %); 153 (3 %).

$[\alpha]^{20}_D$ = + 28,7 ° (abs. etanol, c = 2,3).

Monohydrochloridová soľ sa pripravila podľa príkladu 1 za vzniku 0,061 g bieleho prášku.

Výpočty pre $C_{27}H_{37}N_3O_2$ HCl 0,75 H_2O: C, 66,78; H, 8,20; N 8,65; Cl, 7,30.

Nájdené: C, 66,55; H, 8,07; N, 8,63; Cl 7,35.

Príklad 12

In vitro aktivita delta opiátových receptorov

Vybrané zlúčeniny podľa vynálezu, uvedené nižšie s odkazom na príslušné syntézne príklady, sa použili na určenie *in vitro* afinity delta opiátových receptorov v potkaních mozgových membránach potkanov (delta receptorový IC_{50}) a delta opiátovej agonistickej potencie v myšom semenovode (ED_{50} myšieho semenovodu). Usporiadania skúšok na stanovenie aktivity delta receptorov sú dané nižšie.

In vitro bioskúšky: Z myši sa odstránili semenovody a suspendovali medzi platinovými elektródami s 0,5 g napätia v

orgánových kúpeľových komorách s obsahom modifikovaného Krebsovho tlmivého roztoku s nasledujúcim zložením (milimolárne): NaCl 118, KCl 4,75, $CaCl_2$ 2,6, KH_2PO_4 1,20, $NaHCO_3$ 24,5 a glukóza 11. Tlmivý roztok bol nasýtený s 95 % O_2/5 % CO_2 a udržiavaný pri teplote 37 °C. Tkanivá sa stimulovali na maximálne napätie s 10 Hz pulzovým sledom počas 400 msec, interval sledov bol 10 sekúnd a trvanie pulzu bolo 0,5 msec. Percento inhibície elektricky indukovaných svalových sťahov sa stanovilo pre zlúčeniny pri meniacich sa kumulatívnych koncentráciách. ED_{50} hodnoty sa extrapolovali z kriviek znázorňujúcich koncentráciu dávky a odpoveď (Lord a kol., Nature 267, 495, (1977)).

Inhibícia receptorového viazania: Potkanie (Sprague-Dawley) mozgové membrány sa preparovali a skúšky viazania sa uskutočnili pri 24 °C počas 90 minút ako je opísané Changom a kol. (J. Biol. Chem. 254, 2610 (1979) a Mol. Pharmacol. 16, 91 (1979)) s filtračnou metódou (GF/C filter). Skúšky receptorového viazania sa uskutočnili s (^{3}H)-(+)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidom (0,1 nM) s aktivitou až 48 Ci/mmol alebo s ^{3}H-[D-Pen^2, D-Pen^5-(enkefalín)] s aktivitou až 50 Ci/mmol. Nešpecifické viazanie sa stanovilo v prítomnosti 1 mM neznačeného ligandu. Potenciál zlúčenín v inhibícii viazania (^{3}H)-(+)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu alebo ^{3}H-DPDPE sa stanovil ako koncentrácia, ktorá znižuje viazanie značených zlúčenín o 50 % (delta receptorový IC_{50}).

Tiež sa testovali nasledujúce zlúčeniny podľa vynálezu:

Zlúčenina 12:

3-((αR)-4-(piperidinokarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol

Zlúčenina 13:

3-((αR)-4-(pyrolidinylkarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol

Zlúčenina 14:

(+)N,N-dietyl-4-(3-hydroxy-(αS)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid

Zlúčenina 15:

N,N-dietyl-4-(3-hydroxy-(αR)-α-((2R,5R)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamid (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 13 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 16:

N-etyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)-N-metylbenzamid

Zlúčenina 17:

cis-4-(α-(4-((Z)-2-butenyl)-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 11 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 18:

(±)-3-((αR*)/α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-4-metylsulfonyl)benzyl)fenol (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 55 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 19:

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 56 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 20:

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenol (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 10 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 21:

(±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamid (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 4 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 22:

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid (pozri napr. medzinárodnú prihlášku WO 93/15062, príklad 15 na syntézu tejto zlúčeniny)

Zlúčenina 23:

(±)-cis-4-(α-(4-alyl-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

Zlúčenina 24:

cis-4-(α-(3,5-dimetyl-4-(metylalyl)-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid

Výsledky sú ukázané v tabuľke A nižšie so zlúčeninami opísanými v príkladoch 1 až 11, ktoré sú uvedené ako zlúčeniny 1 až 11.

Tabuľka A

In vitro aktivita delta opiátových receptorov zlúčenín podľa vynálezu

Zlúčenina	Delta receptorový IC_{50} (nM)	ED_{50} mišieho semenovodu (nM)
1	2[a]	43
2	1[a]	--
3	--	--
4	--	> 1,000
5	1,6	260
6	4,0	25
7	1,1	560
8	0,86	30
9	1,5	450
10	1,1	90
11	--	--
12	1,2	250
13	0,8	200
14	2	pA_2=7,1[b]
15	2,8	pA_2=7,0[b]
16	3,1	pA_2=7,2[b]
17	1,5	pA_2=8,2[b]
18	1,3	250
19	2,6	37
20	1,3	78
21	1,6	44
22	0,7	4400
23	3,3	42
24	2,8	20

[a] Zlúčeniny 1 a 2 sa skúšali oproti (^{3}H)-(+)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu. Zlúčeniny 5 až 24 sa skúšali proti ^{3}H-[D-Pen^2,D-Pen^5]-(enkefalínu).

[b], [c] Antagonistický potenciál (pA_2 hodnota) je určená Schildovou analýzou podľa Arunlakshana a kol. Brit. J. Pharmacol. 14:48-58 (1979), údaje blokovania inhibičného účinku [D-Ala^2,D-Leu^5]enkefalínu ([b]) alebo (±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu ([c]) na elektricky stimulovanú svalovú kontrakciu v myšom semenovode.

Príklad 13

Účinok zlúčenín z príkladov 1 a 2 na analgézu vyvolanú alfentanilom a respiračnú depresiu u potkanov.

Analgéza sa testovala na potkanoch s použitím testu chvostovej žily so simultánnym sledovaním plynov vo vlásočnicovej krvi (pCO_2 a pO_2) s použitím transkutánnej elektródy. Samčie potkany Sprague Dawley (skupina šiestich zvierat) sa anestezovala s 2 % izofluránom (J. A. Webster, Inc., Sterling, Massachusetts) a do pravej externej krčnej cievy sa implantovala kanyla. Oholil sa malý kúsok kože na chrbáte zvierat a pripevnil sa fixačný krúžok s požitím VetBond lepidla (3M Corp., Minneapolis, Minnesota). Transkutánna elektróda TCM3 TINATM monitorovací systém krvných plynov (Radiometer-Copenhagen, Copenhagen, Denmark) sa umiestnila do fixačného krúžku a potkany sa nechali regenerovať z anestézy počas 1 hodiny. Kontinuálnou infúziou cez i.v. kanylu sa podalo mí opiátové analgetikum alfetanil (Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, New Jersey) pri dávke 6 µg/kg/min s protipodávaním delta-opiátových testovaných zlúčenín. Analgéza sa skúšala pred a počas podania s použitím testu chvostovej žily. Tepnová svorka sa umiestnila na chvost jeden palec od konca počas maximálne 20 sekúnd. U potkanov sa sledovali bolestivé odpovede hlasové alebo bolestivé pohyby tela. Čas, ktorý uplynul do vyvolania bolestivej odpovede, sa zaznamenal ako chvostová žilová

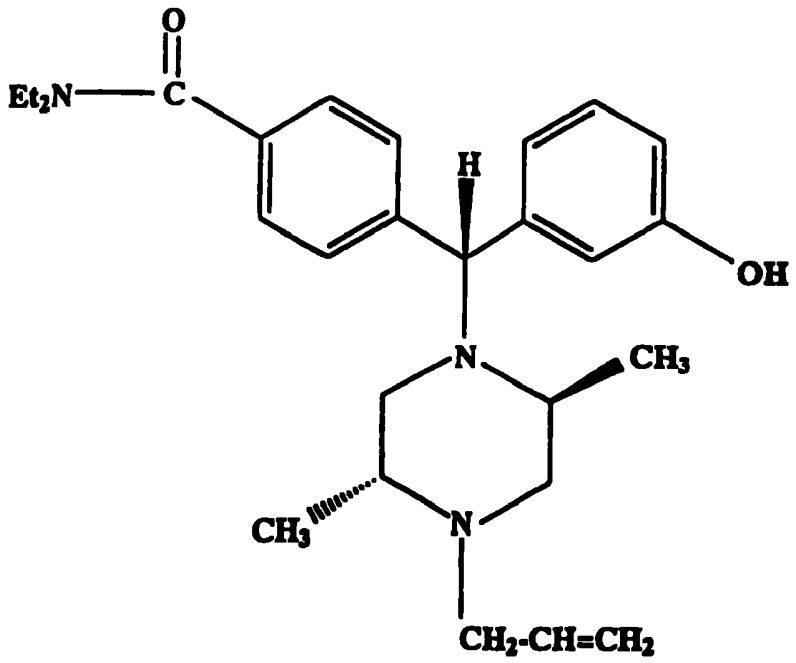
latencia v sekundách. Krvné plyny sa monitorovali kontinuálne počas trvania testu.

Po 15 minútach infúzie dávka alfentanilu 6 µg/kg/min produkovala maximálny analgetický účinok ako sa ukázalo pri chvostovej žilovej latencii 20 sekúnd. Respiračná depresia sa merala ako priemerný 30 % nárast hladiny pCO_2 (nad preinfúznou základňou). Súbežná infúzia zlúčeniny z príkladu 1 v dávke 60 µg/kg/min čiastočne zvrátila respiračnú depresiu na hladinu pCO_2 22 % nad základňou. Zvyšovanie dávky zlúčeniny z príkladu 1 na 120 µg/kg/min spôsobovalo ďalšie zlepšenie v respiračnej depresii na 17 % nad základňou. Chvostová žilová latencia zostala neovplyvnená po ošetrení so zlúčeninou z príkladu 1.

Keď sa súbežne s alfentanilom (6 µg/kg/min) podávala zlúčenina z príkladu 2 v dávke 60 µg/kg/min a zlúčeninou z príkladu 1 (60 µg/kg/min), boli účinky zlúčeniny z príkladu 1 blokované a respiračná depresia vzrástla na hladinu pCO_2 33 % nad základňou. Analgéza zostala neovplyvnená s chvostovou žilovou latenciou pokračujúcou na maxime 20 sekúnd. V oddelených experimentoch podanie zlúčeniny z príkladu 1 samotnej alebo zlúčeniny z príkladu 2 samotnej nespôsobovalo žiaden analgetický účinok a nemalo vplyv na krvné hladiny pCO_2.

Príklad 14

Uskutočnila sa séria experimentov na stanovenie účinkov delta agonistov na respiračnú depresiu a analgézu indukovanú i.v. infúziami alfenta alebo fentanylu, veľmi výrazných mí agonistov. Použili sa dve rôzne metódy na meranie účinkov respiračnej depresie. Prvá metóda analyzovala hladiny krvných plynov pCO_2 u potkanov. Vzorky potkanej krvi sa odobrali a analyzovali na obsah CO_2, potom nasledovala kontinuálna i.v. infúzia alfenta (6 mg/min) a potom nasledovala i.v. bolusová injekcia rôznych dávok vybraného delta agonistu, BW373U86:



(+)-4-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid.

Ako indikácia respiračnej depresie sa pozoroval vzrast krvných hladín CO_2 ako výsledok podania alfenta. Zistilo sa, že BW 373U86 redukuje závisle hladinu pCO_2 po podaní alfenta infúzie. Výsledky sú zobrazené na obr. 1.

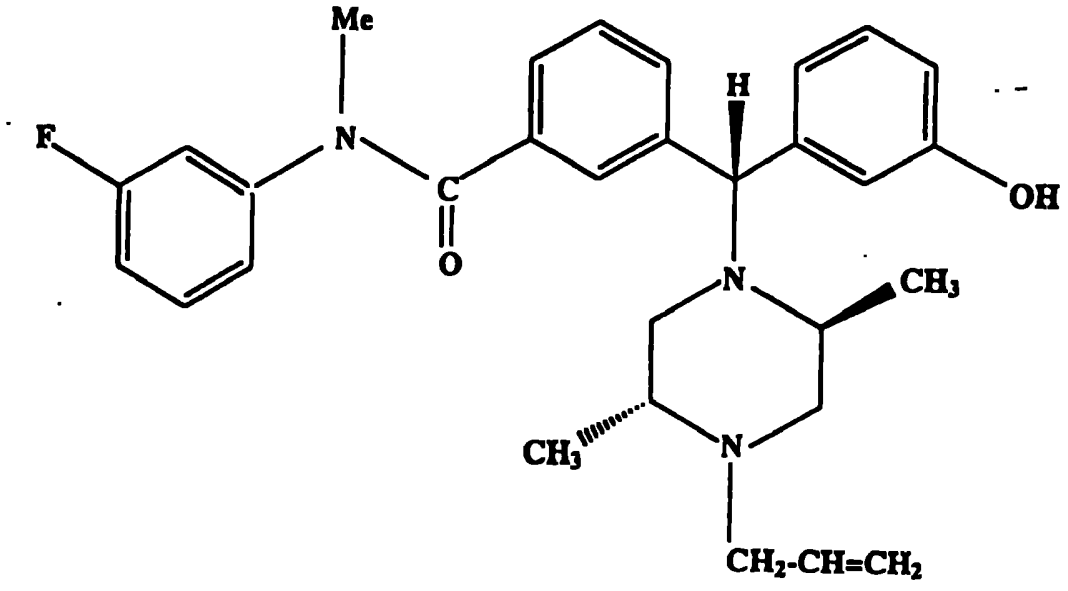
Obr. 1 ukazuje účinok pozitívneho izoméru delta agonistu BW 373U86 na analgézu a respiračnú depresiu vyvolanú mí agonistom, alfenta. (+) 373U86 blokuje respiračnú depresiu, ale nie analgézu indukovanú alfenta. Negatívny izomér 373U86 nemá žiadny významný účinok na respiračnú depresiu vyvolanú alfenta (údaje nie sú uvedené). Všetky dávky BW 373U86 sú zaznačené v grafe analgézy, ale niektoré body nie je možné vidieť, pretože sa symboly prekrývajú.

Analgéza sa tiež hodnotila s metódou chvostovej žily ("TP", tail pinch) v tých istých bodoch, ako sa odoberala krv. Najvýznamnejšie je, že BW 373U86 významne nepôsobí na analgézu produkovanú alfenta (obr. 1, spodný panel). Navyše údaje vykazujú, že BW 373U86 alebo iné delta agonisty sú užitočné klinicky pri aplikáciách pri intraoperačnej, postoperačnej a chronickej bolesti na potlačenie respiračnej depresie a

udržaní analgetického účinku mí opiátových receptorových analgetík.

Druhá metóda sa použila na kvantifikáciu účinkov respiračnej depresie v nasledujúcich štúdiách. Tieto štúdie použili transkutánny pO_2/pCO_2 neinvazívny monitorovací systém (Radiometer Copenhagen). Systém monitoroval O_2 a CO_2 hladiny cez elektródu, ktorá je prilepená na vonkajší povrch kože. Tieto systémy sa typicky využívajú u detí v nemocničných oddeleniach intenzívnej starostlivosti a boli adaptované na použitie pre potkanov v týchto štúdiách. Potkany sa implantovali s katétrom do pravej vonkajšej krčnej cievy pod anstézou 2 % izofluránu. Subjekty sa zobúdzali počas 1 hodiny a potom sa umiestnili do plastických kompenzačných klietok. Testovanie začalo po zmeraní základných hladín pCO_2 a pO_2, ktoré sa získali počas 15 minútových períód.

Fentanyl (silná mí-receptorová analgetická látka) a 3290W93 (zlúčenina so zmiešanou delta a mí receptorovou aktivitou), ktorej štruktúra je ukázaná nižšie:



produkujú vysoké úrovne analgézy. Výsledky sú znázornené na obr. 2.

Obr. 2 ukazuje podobné analgetické účinky a účinky respiračnej depresie 3290W93 a fentanylu na potkanoch. Účinky

sú znázornené pri 4 (horný panel) a pri 8 (spodný panel) minútových časových bodoch, pri ktorých sa sledovali píkové účinky, ktoré nasledujú po podaní liečiva. Väčší rozdiel medzi účinkami analgézy a respiračnej depresie sa pozoroval po podaní 3290W93 ako po podaní fentanylu.

Ale zatiaľ čo fentanyl produkoval vysoké úrovne respiračnej depresie, 3290W93 výrazne nezvyšoval respiračnú depresiu mimo vysokých dávok. ED_{50} hodnoty u potkanov pre fentanyl a 3290W93 na produkciu analgézy boli 0,0031 a 0,08 mg/kg (i.v.). ED_{50} hodnoty pre fentanyl a 3290W93 na produkciu respiračnej depresie boli 0,014 a 2,0 mg/kg (i.v.). Terapeutický pomer (ED_{50} respiračnej depresie delené a ED_{50} analgézy) pre fentanyl a 3290W93 je 4,5 a 25,0. Tieto údaje indikujú, že zmiešaný delta/mí agonista 3290W93 má päťkrát väčšie rozdiely medzi účinkami analgézy a respiračnej depresie ako fentanyl.

Ako ukazujú obrázky 1 a 2, delta receptorový agonista môže selektívne blokovať účinky produkované mí opiátovými receptorovými agonistami alfenta a fentanyl. Typicky mí agonisty produkujú podstatný užitočný efekt analgézy a mnohé nepriaznivé vedľajšie účinky také ako depresia, nevoľnosť a závislosť. Schopnosť použiť delta receptorové zlúčeniny na blokovanie neočakávaných vedľajších účinkov mí agonistov umožňuje lekárom zvyšovať podávanie analgetík, pretože sa znižuje respiračná depresia. Pacienti pociťujú menšiu bolesť po operácii, čo vyžaduje menšiu pooperačnú starostlivosť nemocničným personálom. Celkový životný štýl pacientov, ktorí berú mí opiáty, sa môže výrazne zlepšiť so súčasným použitím delta receptorových zlúčenín.

Navyše k delta agonistickým zlúčeninám špecificky opísaným vyššie, zlúčeniny uverejnené v medzinárodnej patentovej prihláške WO96/36620 a WO97/10230 sa môžu výhodne používať v širokej praxi podľa tohto vynálezu, na antagonisticky modulované účinky respiračnej depresie vyvolané použitím morfia, fentanylu a iných analgetík, anestetík a barbiturátov, ako aj hocijakých iných opiátových receptorových

terapuetických látok, ktoré sprostredkovávajú respiračnú depresiu ako účinok ich fyziologickej aktivity.

Priemyselná využitelnosť

Tento vynález poskytuje aktívne látky užitočné na liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie, ktorá sa zistila u pacientov ako vedľajší účinok bežných liečivových prostriedkov ako sú anestetiká, analgetiká, barbituráty a iné liečivá, ktoré vyvolávajú respiračnú depresiu. Farmaceuticky účinné látky podľa vynálezu sa môžu spolupodávať s liečivami, ktoré majú také vedľajšie účinky ako respiračná depresia, na potlačenie alebo zlepšenie takých respiračných účinkov.

Teraputická látka podľa vynálezu má preto použitie v spolupodávaní s liečivami ako je morfín alebo fentanyl.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

(1) účinné množstvo bioaktívnej zlúčeniny vyvolávajúcej respiračnú depresiu, svalovú tuhosť, a/alebo nevoľnosť/zvracanie ako neočakávané vedľajšie účinky a

(2) delta receptorový agonist.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

(1) účinné množstvo bioaktívnej zlúčeniny vyvolávajúcej respiračnú depresiu, svalovú tuhosť, a/alebo nevoľnosť/zvracanie ako neočakávané vedľajšie účinky a

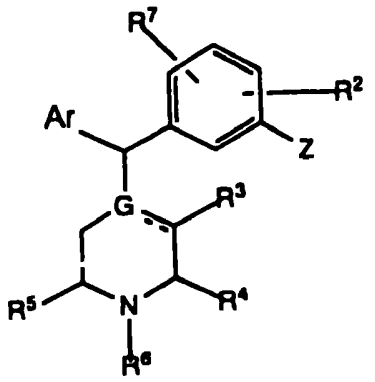
(2) delta receptorový agonist vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

I. [D-Pen^2,D-Pen^5]-(enkefalínu);

II. deltorfínu I;

III. deltorfínu II;

IV. delta agonistických zlúčenín vzorca



(I)

kde

Ar je 5- alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh s atómami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z uhlíka, dusíka, kyslíka a síry, pričom na prvom uhlíkovom

atóme je substituent Y a na druhom kruhovom uhlíku je substituent R^1,

Y je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodika, halogénu, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_1 až C_6 halogénalkylu, C_1 až C_6 alkoxylu, C_3 až C_6 cyklalkoxylu,

sulfidov vzorca SR^8, kde R^8 je C_1 až C_6 alkyl, C_2 až C_6 alkenyl, C_2 až C_6 alkinyl, C_3 až C_6 cyklalkyl, arylalkyl s C_5 až C_{10} arylovou skupinou a C_1 až C_6 alkylovou skupinou, alebo C_5 až C_{10} aryl,

sulfoxidov vzorca SOR^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

sulfónov vzorca SO_2R^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

nitrilu, C_1 až C_6 acylu,

alkoxykarbonylamino(karbamoylu) vzorca $NHCO_2R^8$, kde R^8 je to isté ako vyššie,

karboxylovej kyseliny alebo esteru, amidu alebo ich solí,

aminoetylu vzorca $CH_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} môžu byť to isté alebo rôzne a môžu byť vodíkom, C_1 až C_6 alkylom, C_2 až C_6 alkenylom, C_2 až C_6 alkinylom, C_2 až C_6 hydroxyalkylom, C_2 až C_6 metoxyalkylom, C_3 až C_6 cykloalkylom alebo C_5 až C_{10} arylom alebo R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť kruh z 5 alebo 6 atómov, atómy kruhu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N a C,

karboxamidov vzorca $CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} sú to isté ako vyššie alebo C_2 až C_{30} ich peptidový kunjugát, a

sulfónamidov vzorca $SO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} je to isté ako vyššie,

Z je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

hydroxylu a jeho esterov, hydroxymetylu a jeho esterov, a amínu a jeho karboxamidov a sulfónamidov,

G je uhlík alebo dusík,

R^1 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^2 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^3, R^4 a R^5 môžu byť to isté alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z vodíka alebo metylu, pričom aspoň jedno z R^3, R^4 a R^5 nie je vodík, za predpokladu, že celkové množstvo metylových skupín neprevyšuje dve, alebo hocijaké dve z R^3, R^4 a R^5 spolu môžu tvoriť mostík z 1 až 3 atómov uhlíka,

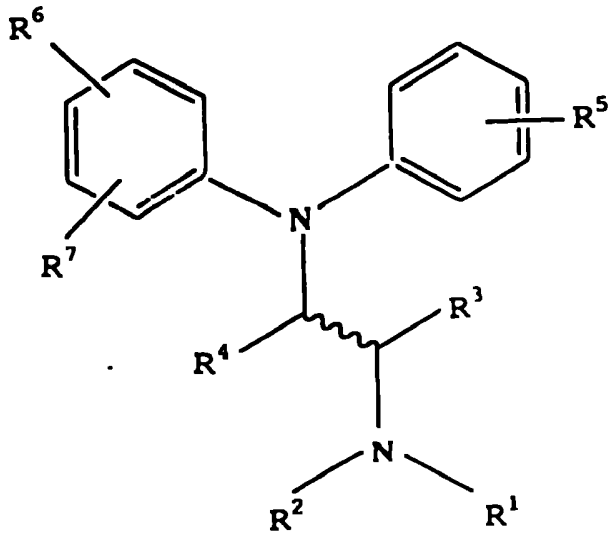
R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_3 až C_6 cykloalkylu, arylalkylu s C_5 až C_{10} arylovými skupinami a C_1 až C_6 alkylovými skupinami, alkoxyalkylu s C_1 až C_4 alkoxylovými a C_1 až C_4 alkylovými skupinami, C_2 až C_4 kyanoalkylu, C_2 až C_4 hydroxyalkylu, aminokarbonylalkylu s C_1 až C_4 alkylovou skupinou a $R^{12}COR^{13}$, kde R^{12} je C_1 až C_4 alkylén a R^{13} je C_1 až C_4 alkyl alebo C_1 až C_4 alkoxyl, a

R^7 je vodík alebo fluór,

alebo ich farmaceuticky prijateľného esteru alebo soli;

V. delta agonistických zlúčenín vzorca:



v ktorom

R^1 a R^2, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každé vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_3 až C_7 cykloalkenyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, C_3 až C_5 alkinyl, aryl, aralkyl alebo furan-2 alebo 3-ylalkyl alebo môžu spolu tvoriť C_3 až C_7 alkylový kruh, ktorý môže byť prerušený kyslikom.

R^3 a R^4, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každé vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, alebo R^4 je kyslík tvoriaci s atómom uhlíka, ku ktorému je naviazaný, skupinu C=O;

R^5 je vodík, hydroxyl, C_1 až C_3 alkoxy, tio alebo alkyltio;

R^6 fenyl, halogén, NH_2 alebo para alebo meta $-C(Z)-R^8$ skupina, v ktorej Z je kyslík alebo síra;

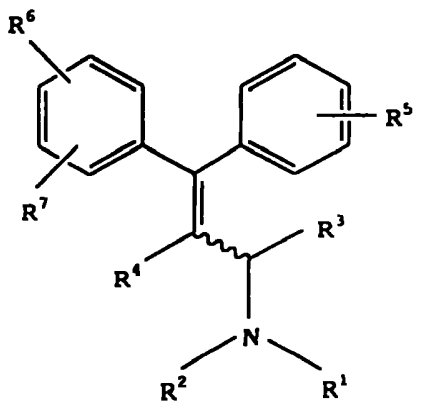
R^8 je C_1 až C_8 alkyl, C_1 až C_8 alkoxy alebo NR^9R^{10}, kde R^9 a R^{10}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl alebo aralkyl,

$$-N(R^{11})-C(Z)-R^{12}$$

alebo R^6 je para alebo meta skupina, v ktorej R^{11} a R^{12}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl, aralkyl alebo prípadne substituovaný heterocyklický kruh, a Z je ako je definované vyššie; a

R^7 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_8 alkyl alebo halogén; a

VI delta agonistických zlúčenín vzorca:



v ktorom

R^1 a R^2 môžu byť to isté alebo rôzne, je každý vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_3 až C_7 cykloalkenyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, C_3 až C_5 alkinyl, aryl, aralkyl alebo furan-2 alebo 3-ylalkyl alebo môžu spolu tvoriť C_3 až C_7 alkylový kruh, ktorý môže byť prerušený kyslíkom.

R^3 a R^4, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, je každý vodík, lineárny alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl,

R^5 je hydroxy, C_1 až C_6 alkoxy, tio alebo alkyltio;

R^6 $-C(Z)-R^8$ skupina, v ktorej Z je kyslík alebo síra; R^8 je C_1 až C_8 alkyl, C_1 až C_8 alkoxy alebo NR^9R^{10}, kde R^9 a R^{10}, ktoré môžu byť to isté alebo rôzne, sú vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_6 alkyl, C_3 až C_7 cykloalkyl, C_4 až C_6 cykloalkylalkyl, C_3 až C_6 alkenyl, aryl alebo aralkyl,

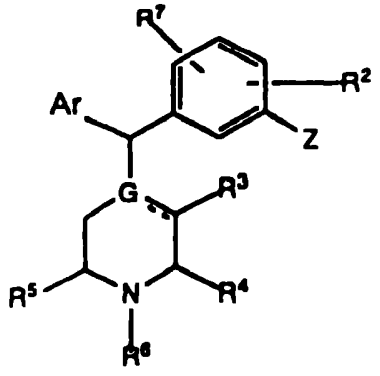
alebo R^6 je $-\overset{R^{11}}{\underset{|}{N}}-C(Z)-R^{12}$ skupina, v ktorej R^{11} a R^{12} majú ten istý význam ako R^9 a R^{10} alebo spolu tvoria prípadne substituovaný heterocyklický kruh a Z je ako je definované vyššie a R^7 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_1 až C_8 alkyl alebo halogén.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že je vo forme injekčnej alebo spinálnej.

4. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

(1) účinné množstvo bioaktívnej zlúčeniny vyvolávajúcej respiračnú depresiu a

(2) účinné množstvo zlúčeniny na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie vzorca:



(I)

kde

Ar je 5- alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh s atómami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z uhlíka, dusíka, kyslíka a síry, pričom na prvom uhlíkovom atóme je substituent Y a na druhom kruhovom uhlíku je substituent R^1,

Y je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, halogénu, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_1 až C_6 halogénalkylu, C_1 až C_6 alkoxylu, C_3 až C_6 cyklalkoxylu,

sulfidov vzorca SR^8, kde R^8 je C_1 až C_6 alkyl, C_2 až C_6 alkenyl, C_2 až C_6 alkinyl, C_3 až C_6 cyklalkyl, arylalkyl s C_5 až C_{10} arylovou skupinou a C_1 až C_6 alkylovou skupinou, alebo C_5 až C_{10} aryl,

sulfoxidov vzorca SOR^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

sulfónov vzorca SO_2R^8, kde R^8 je to isté ako vyššie,

nitrilu, C_1 až C_6 acylu,

alkoxykarbonylamino(karbamoylu) vzorca $NHCO_2R^8$, kde R^8 je to isté ako vyššie,

karboxylovej kyseliny alebo esteru, amidu alebo ich solí,

aminoetylu vzorca $CH_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} môžu byť to isté alebo rôzne a môžu byť vodíkom, C_1 až C_6 alkylom, C_2 až C_6 alkenylom, C_2 až C_6 alkinylom, C_2 až C_6 hydroxyalkylom, C_2 až C_6 metoxyalkylom, C_3 až C_6 cykloalkylom alebo C_5 až C_{10} arylom alebo R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť kruh z 5 alebo 6 atómov, atómy kruhu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N a C,

karboxamidov vzorca $CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} sú to isté ako vyššie alebo C_2 až C_{30} ich peptidový kunjugát, a

sulfónamidov vzorca $SO_2NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} je to isté ako vyššie,

Z je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

hydroxylu a jeho esterov, hydroxymetylu a jeho esterov, a

amínu a jeho karboxamidov a sulfónamidov,

G je uhlík alebo dusík,

R^1 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^2 je vodík, halogén alebo C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_1 až C_4 alkinyl,

R^3, R^4 a R^5 môžu byť to isté alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z vodíka alebo metylu, pričom aspoň jedno z R^3, R^4 a R^5 nie je vodík, za predpokladu, že celkové množstvo metylových skupín neprevyšuje dve, alebo hocijaké dve z R^3, R^4 a R^5 spolu môžu tvoriť mostík z 1 až 3 atómov uhlíka,

R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu, C_2 až C_6 alkinylu, C_3 až C_6 cykloalkylu, arylalkylu s C_5 až C_{10} arylovými skupinami a C_1 až C_6 alkylovými skupinami, alkoxyalkylu s C_1 až C_4 alkoxylovými a C_1 až C_4 alkylovými skupinami, C_2 až C_4 kyanoalkylu, C_2 až C_4 hydroxyalkylu, aminokarbonylalkylu s C_1 až C_4 alkylovou skupinou a $R^{12}COR^{13}$, kde R^{12} je C_1 až C_4 alkylén a R^{13} je C_1 až C_4 alkyl alebo C_1 až C_4 alkoxyl, a

R^7 je vodík alebo fluór,

alebo ich farmaceuticky prijateľného esteru alebo soli.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že Ar je šesťčlenný karbocyklický aromatický (benzén) kruh a R^1 je vodík.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že Y je karboxamid vzorca $CONR^9R^{10}$.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že R^9 a R^{10} spolu tvoria kruh s 5 alebo 6 atómami, čím tvoria pyrolidinylový alebo piperidínový kruh.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že R^9 a R^{10} sú to isté alebo rôzne a každé je nezávisle vybrané z vodíka C_1 alkylu a C_2 alkylu.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že Y je vodík.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že Y je sulfón vzorca SO_2R^8 a R^8 je C_1 až C_6 alkyl.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že G je N, R^2 a R^7 je každé vodík a Z je hydroxyl.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že R^6 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, C_1 až C_6 alkylu, C_2 až C_6 alkenylu a C_2 až C_6 alkinylu.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že R^3, R^4 a R^5 sú vodík alebo metyl, kde celkové množstvo metylových skupín je jedna alebo dve.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že R^3 a R^5 sú obidve metyl a R^4 je vodík.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-4-propyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

N,N-dietyl-4-((αR)-3-hydroxy-α-((2R,5R)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamidu;

4-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-etyl-N-metylbenzamidu;

3-((αR)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-N,N-dietyl-4-((αR*)-3-hydroxy-α-((2R*,5S*)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)benzamidu;

(+)-4-((αS)-α-((2S,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

12.04.01

3-((αR)-4-(piperidinokarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimet.l-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

3-((αR)-4-(1-pyrolidinylkarbonyl)-α-((2S,5S)-2,4,5-trimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-3-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-4-(metylsulfonyl)benzyl)fenolu;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamid

4-((αR)-α-((2R,5S)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamidu;

4-((αS)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dimetylbenzénsulfónamidu;

(±)-3-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)benzyl)fenolu;

(±)-4-((αR*)-α-((2S*,5R*)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)benzamidu;

(±)-4-((αR*)-α-((2R*,5S*)-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

(±)-cis-4-(α-4-alyl-3,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

cis-4-(α-(3,5-dimetyl-4-(metylalyl)-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamidu;

ich farmaceuticky prijateľných solí.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina je(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-dietylbenzamid alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

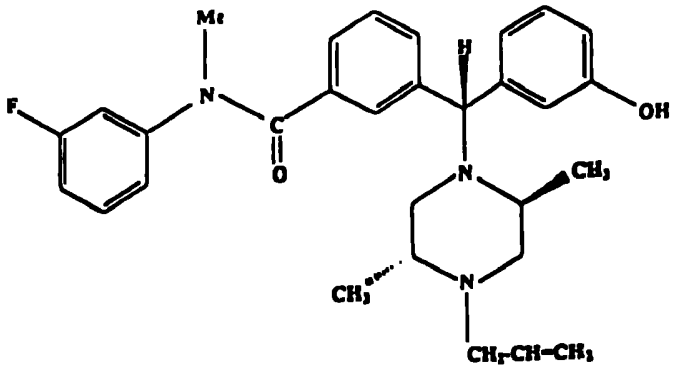
17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že bioaktívna zlúčenina obsahuje opiátovú zlúčeninu.

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že bioaktívna zlúčenina obsahuje opiátovú analgetickú zlúčeninu.

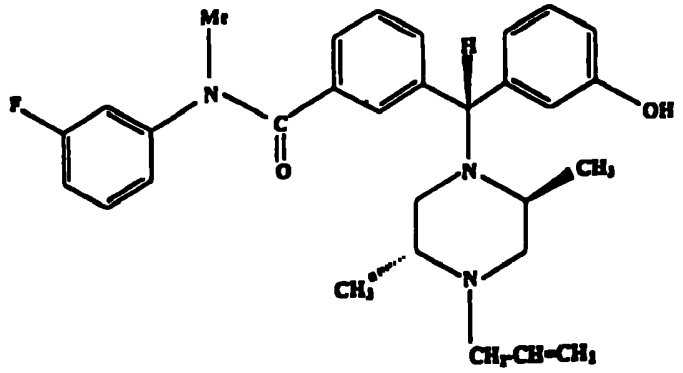
12.04.01

19. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že bioaktívna zlúčenina obsahuje mí opiátovú zlúčeninu.

20. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že delta receptorový agonista obsahuje:



21. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina na redukciu, liečenie alebo prevenciu respiračnej depresie obsahuje:



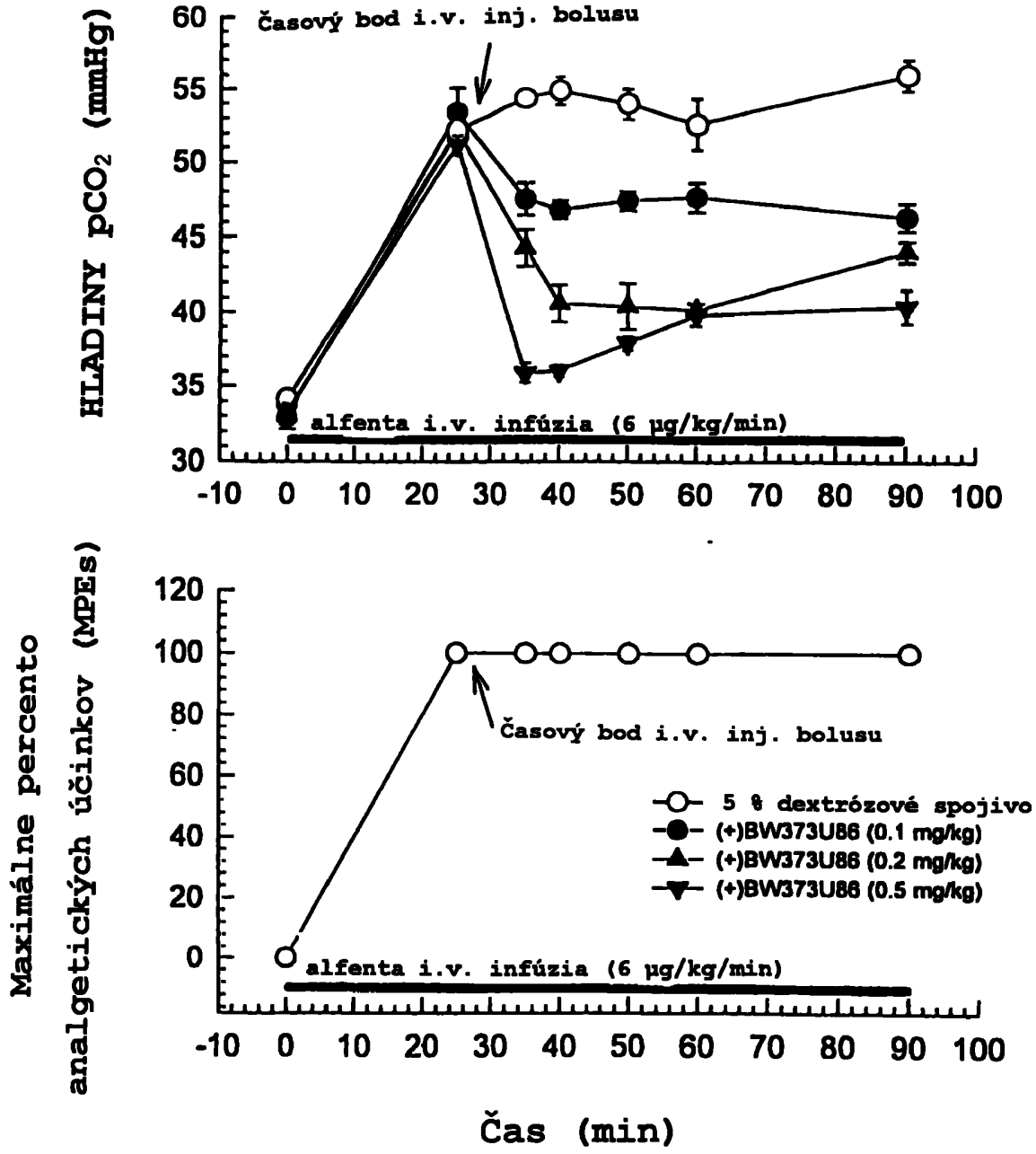
22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že mí opiáty sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z alfentanilu, buprenorfínu, butorfanolu, kodeínu, dihydrokodeínu, etorfínu, fentanylu, heroínu, hydrokodónu, hydromrfónu, levorfanolu, meperidínu, metadonu, morfínu, ópia, oxykodónu, oxymorfónu, pentazocínu, propoxyfénu a sufentanilu.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zlúčeninu vyvolávajúcu respiračnú depresiu a (+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluórfe-nyl)-N-metylbenzamid.

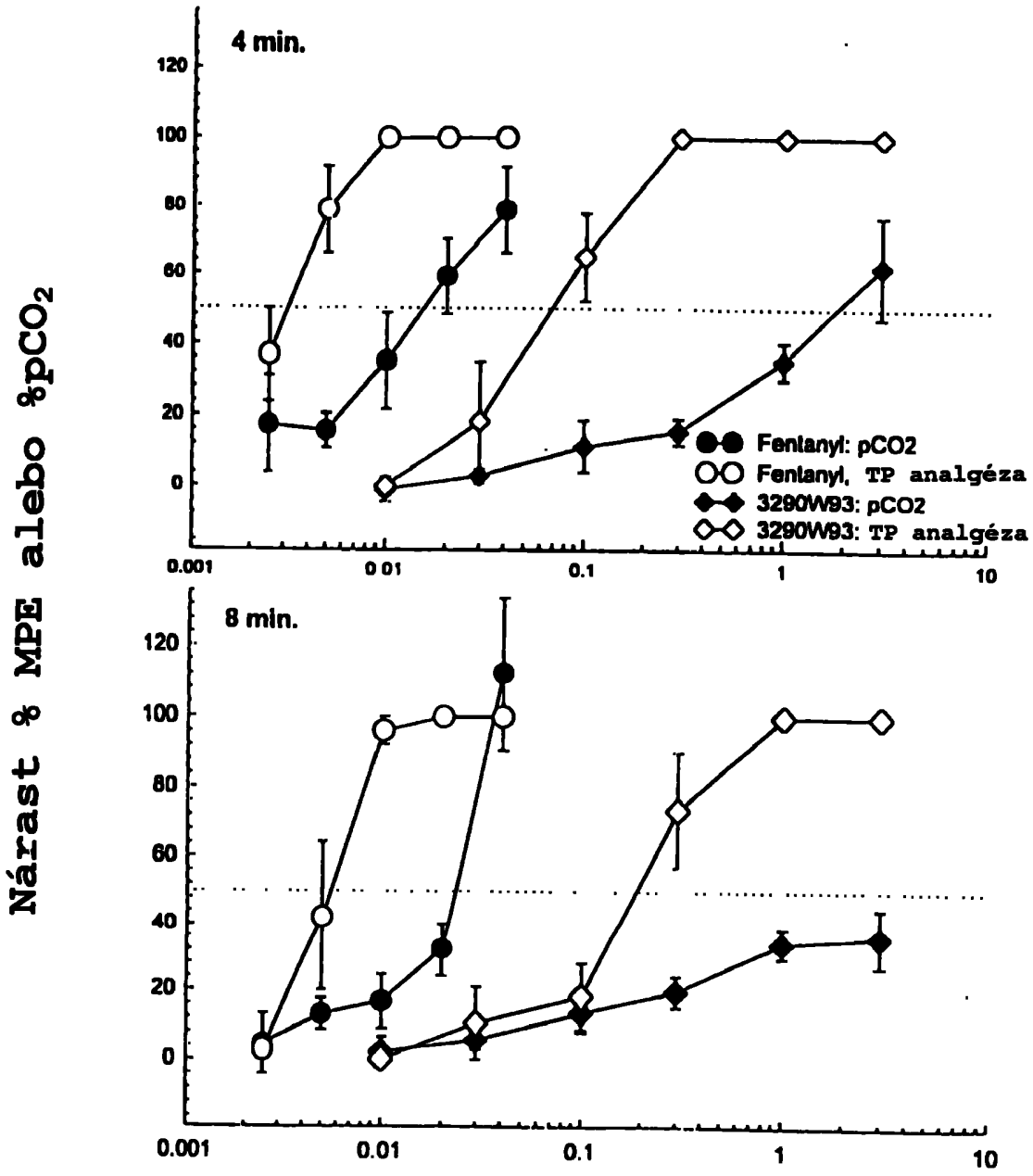
24. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje (i) mí receptorovú agonistickú terapeutickú látku vyvolávajúcu respiračnú depresiu, svalové alebo nevoľnostné vedľajšie účinky, a (ii) účinné množstvo na redukciu, liečenie alebo prevenciu týchto vedľajších účinkov delta receptorového agonistu obsahujúceho (+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluórfenyl)-N-metylbenzamid.

25. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje opiátový mí receptorový agonist vybraný zo skupiny zahŕňajúcej fentanyl alebo alfentanyl a delta receptorový agonist obsahujúci (+)-3-(αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluórfenyl)-N-metylbenzamid.

26. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje (1) mí receptorovú agonistickú terapeutickú látku vyvolávajúcu respiračnú depresiu, svalové alebo nevoľnostné vedľajšie účinky, vybranú zo skupiny pozostávajúcej z alfentanilu, buprenorfínu, butorfanolu, kodeínu, dihydrokodeínu, etorfínu, fentanylu, heroínu, hydrokodónu, hydromrfónu, levorfanolu, meperidínu, metadonu, morfínu, ópia, oxykodónu, oxymorfónu, pentazocínu, propoxyfénu a sufentanilu a (2) (+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-alyl-2,5-dimetyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluórfenyl)-N-metylbenzamid.


HLADINY pCO_2 (mmHg)
Časový bod i.v. inj. bolusu
alfenta i.v. infúzia (6 µg/kg/min)
60
55
50
45
40
35
30
-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Maximálne percento analgetických účinkov (MPEs)
Časový bod i.v. inj. bolusu
5 % dextrózové spojivo
(+)BW373U86 (0.1 mg/kg)
(+)BW373U86 (0.2 mg/kg)
(+)BW373U86 (0.5 mg/kg)
alfenta i.v. infúzia (6 µg/kg/min)
120
100
80
60
40
20
0
-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Čas (min)

Obr. 1


4 min.
8 min.
120
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Fentanyl: pCO2
Fentanyl, TP analgéza
3290W93: pCO2
3290W93: TP analgéza
Nárast % MPE alebo %pCO2
Dávka (mg/kg)

Obr. 2