PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1767-98

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 22.12.95

(31) Číslo prioritní přihlášky: 95/9504662

(33) Země priority: SE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98 (Věstník č. 9/98)**

(86) PCT číslo: **PCT/SE96/01636**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23467**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 243/08
A 61 K 31/395
A 61 K 51/04

(71) Přihlášovatel:
ASTRA PHARMA INC., Ontario, CA;

(72) Původce:
Roberts Edward, St. Lazare de Vaudreuil, CA;
Wahlestedt Claes, Montreal, CA;

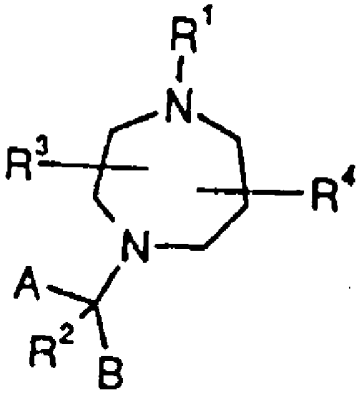
(74) Zástupce:
Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9, Praha 6, 16041;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny s analgetickým účinkem

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, a farmaceutické směsi obsahující tyto nové sloučeniny. Nové sloučeniny vzorce I jsou vhodné pro kontrolu bolesti.



(I)

CZ 1767-98 A3

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
P.O. BOX 145, 160 41 Praha 6
Česká republika

Nové sloučeniny s analgetickým účinkem

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových sloučenin, kterými jsou substituovaná 7mi členná dusíkatá jádra, uvádí způsob jejich přípravy, jejich využití a farmaceutické směsi obsahující tyto nové sloučeniny. Nové sloučeniny se používají při léčbě, a to zejména při léčení bolesti.

Dosavadní stav techniky

Bylo zjištěno, že δ receptor plní úlohu v mnoha tělesných funkcích, jako jsou oběhový systém a systém vnímání bolesti. Ligandy pro receptor mohou tedy nalézt své potenciální využití jako analgetika a/nebo antihypertenzní činidla. Ukázalo se také, že ligandy pro receptor δ mají také imunomodulační vlastnosti.

V současné době je dobře známá identifikace nejméně tří různých populací opioidních receptorů (μ, δ a κ) a všechny tři jsou patrné jak v centrálním, tak i v periferním nervovém systému mnoha druhů, včetně člověka. Při aktivaci jednoho nebo více těchto receptorů byla u různých zvířecích modelů zjištěna snížená vnímavost bolesti.

S několika málo výjimkami mají v současné době dostupné selektivní opioidní δ ligandy peptidickou povahu a nejsou vhodné pro systematické podávání. Po určitou dobu jsou k dispozici některé nepeptidické δ antagonisty (viz Takemori a Portoghese, 1992, Ann. Rev. Pharmacol. Tox., 32: 239-269). Tyto sloučeniny , *např.* naltrindol, mají spíše špatnou selektivitu (*tj.* < desetinásobek) u vazby δ receptoru proti μ receptoru a neprokazují žádnou analgetickou aktivitu, což je fakt, který podtrhuje potřebu vývoje vysoce selektivních nepeptidických δ ligandů.

Nedávno byl v díle Changa *a kol.*, 1993, J. Pharmacol. Exp. Ther., 267: 852-857., popsán nepeptidický δ agonista, BW 373U86, jako první δ-selektivní nepeptid s analgetickou aktivitou, nicméně vykazující významnou afinitu s receptorem μ.

V pozadí tohoto vynálezu tedy stál problém nalezení nových analgetik, která by měla nejen vynikající analgetické účinky, ale také vylepšený profil vedlejších účinků na rozdíl od současných μ agonistů a potenciální perorální účinnost.

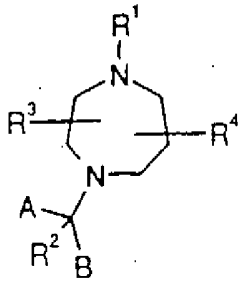
Analgetika, která byla poznána a existují v současném stavu techniky mají mnohé nevýhody, protože trpí špatnou farmakokinetikou a nemají analgetické účinky, pokud jsou podávána systematickými cestami. Také bylo dokumentováno, že preferované sloučeniny popsané v rámci dřívější techniky vykazují při systematické podávání značný výskyt křečí.

Ve WO 93/15062 a WO 95/045051 jsou popsány některé diarylmethylpiperazinové a diarylmethylpiperidinové sloučeniny, včetně BW 373U86, ale tyto sloučeniny dřívější techniky jsou strukturálně odlišné od sloučenin, které představují základ tohoto vynálezu.

Problém zmíněný výše byl vyřešen vytvořením nových sloučenin, kterými jsou 7mi členná dusíkatá jádra popsaná dále v textu.

Podstata vynálezu

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou definovány obecným vzorcem (I)



kde

A je substituovaná nebo nesubstituovaná aromatická sloučenina; volitelně substituovaná hydroaromatická sloučenina C_5-C_{10}; heteroaromatická nebo heterohydroaromatická část mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N nebo O, každý z nich volitelně a nezávisle substituovaný 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, $(CH_2)_oCF_3$, halogen, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, COR^5, $(CH_2)_oNR^5R^6$, $(CH_2)_oCH_3(CH_2)_oSOR^5R^6$, $(CH_2)_oSO_2R^5$, $(CH_2)_oSO_2NR^5$, $(CH_2)_oNR^5COR^6$ a $—NR^5(CH_2)_oCOR^1$;
kde o je 0, 1 nebo 2, a R^1, R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále;

R^1 je vybraný jako vodík, rozvětvený nebo přímý C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cykloalkyl, C_4-C_8 (alkyl-cykloalkyl), kde alkyl je C_1-C_2 alkyl a cykloalkyl je C_3-C_6 cykloalkyl; C_6-C_{10} aryl; a heteroaryl mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N nebo O;

R^5 a R^6 splňují každý a nezávisle definici pro R^1 uvedenou výše;

R^2 je vybraný jako vodík, CH_3, OR^1, CO_2R^1 a $CH_2CO_2R^1$, kde R^1 splňuje definici uvedenou výše;

B je substituovaná nebo nesubstituovaná aromatická sloučenina; volitelně substituovaná hydroaromatická sloučenina C_5-C_{10}; heteroaromatická nebo heterohydroaromatická část mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N nebo O, každý z nich volitelně substituovaný 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, OR^5, $(CH_2)_pSOR^5$, $(CH_2)_pSO_2R^5$ a $(CH_2)_pSO_2NR^5R^6$;

kde p je 0, 1, 2 nebo 3, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše;

R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybraný jako R^5, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p$(p-OH Ph), $(CH_2)_p$-3-indolyl, $(CH_2)_pSR^5$ nebo $(CH_2)_pOR^5$;

kde p je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

Do rámce tohoto vynálezu spadají také farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce (I), stejně jako jejich izomery, hydráty, izoformy a promedikamenty.

Preferovanými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou takové sloučeniny vzorce (I), kde

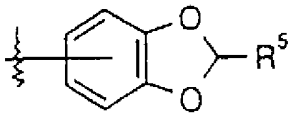
A je vybráno jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiofenyl, pyrryl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl a pyrrolidinyl; kde

každá skupina A je volitelně substituovaná 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, $(CH_2)_oCF_3$, F, Cl, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, COR^5, $(CH_2)_oSOR^5$, $(CH_2)_oSO_2R^5$, $(CH_2)_oSO_2NR^5$, $(CH_2)_oNR^5COR^6$ a $NR^5(CH_2)_oCOR^6$; kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále a o je 0 nebo 1;

R^1, R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybraný jako vodík, rozvětvený nebo přímý C_1-C_4 alkyl, C_3-C_5 cykloalkyl, C_4-C_8 (alkyl-cykloalkyl), kde alkyl je C_1-C_2 alkyl a cykloalkyl je C_3-C_6 cykloalkyl; a fenyl;

R^2 je vodík, methyl nebo OR^1, kde R^1 splňuje definici uvedenou výše;

B je vybráno jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofenyl, pyrryl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, indazolinyl a

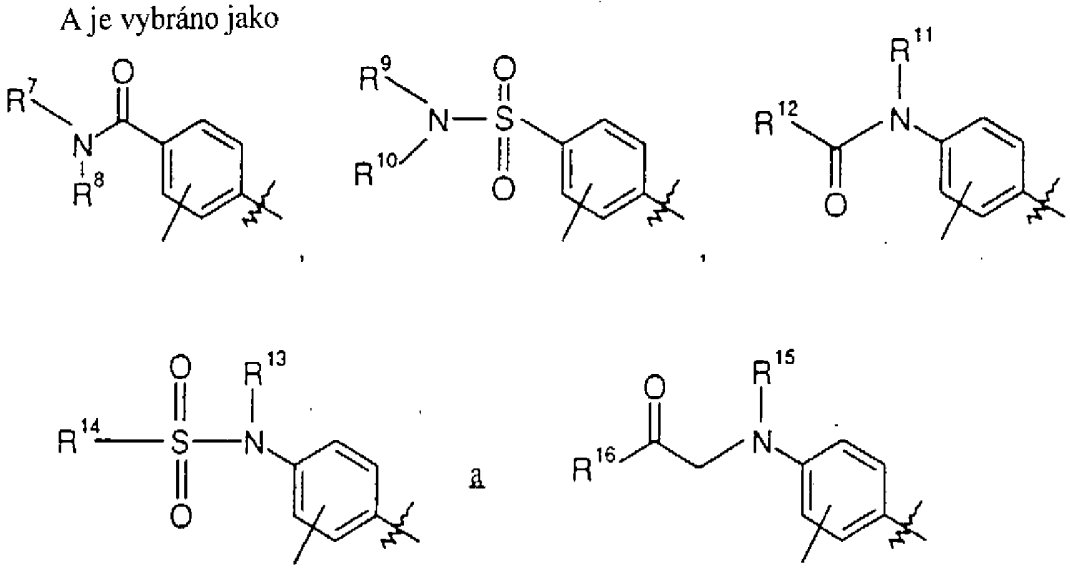


;

každá skupina B je volitelně substituovaná 1 - 2 substituenty nezávisle zvolenými jako vodík, CH_3, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_oCO_2R^5$ a OR^5;
kde p je 0 nebo 1, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybraný jako vodík, CH_3, $CH(Me)_2$, $CH_2CH(Me)_2$, $CH(Me)CH_2CH_3$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p$(p-OH Ph), $(CH_2)_p$-3-indolyl, $(CH_2)_pSR^5$ nebo $(CH_2)_pOR^5$; kde p je 0, 1, 2 nebo 3, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

Zejména preferovanými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny vzorce (I), kde
A je vybráno jako



kde fenylové jádro každého substituentu A může být volitelně a nezávisle substituováno 1 nebo 2 substituenty vybranými jako H, CH_3, $(CH_2)_oCF_3$, F, Cl, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, $(CH_2)_oSOR^5$, $(CH_2)_oSO_2R^5$, $(CH_2)_oSO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_oNR^5COR^6$ a $NR^5(CH_2)_oCOR^6$; kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále a o je 0, 1 nebo 2;

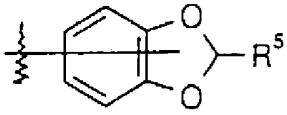
R^1 je vybrán jako vodík, methyl, ethyl, $CH_2CH{=}CH_2$, nebo CH_2-cyklopropyl;

R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybrán jako fenyl, methyl nebo ethyl; nebo
R^5 a R^6 dohromady představují $-(CH_2)r-$, kde r je 4 nebo 5;

R^2 je H, methyl nebo OR^1;

R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} a R^{16} splňují každý nezávisle definici pro R^1 uvedenou výše;

B je vybraný jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofenyl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl, indazolinyl a

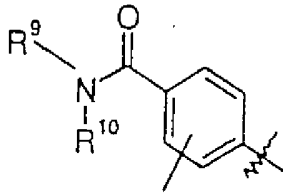
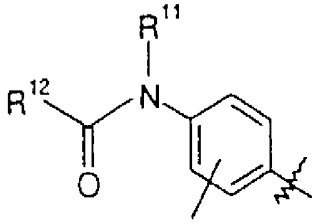

;

každá skupina B je volitelně substituovaná 1 - 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, methyl, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_pCO_2R^5$ nebo OR^5,

kde p je 0, 1 nebo 2 a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše;

R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybrán jako H, CH_3, $CH(Me)_2$, $CH_2CH(Me)_2$, $CH(Me)CH_2CH_3(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p$(p-OH Ph), $(CH_2)_p$-3-indolyl, $(CH_2)_pSR^5$ nebo $(CH_2)_pOR^5$;
kde p je 0, 1, 2 nebo 3 a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

Ještě více preferováno je použití sloučeniny, kde substituentem A je


nebo


a kde R^9, R^{10}, R^{11} a R^{12} splňují definice uvedené výše.

Substituenty A, resp. B, mohou být volitelně substituovány na jakékoliv pozici jádra.

Výraz „halogen" znamená skupiny chloro, fluoro, bromo a jodo.

Výraz "aryl" znamená aromatické jádro mající 6 až 10 atomů uhlíku, jako jsou fenyl a naftyl.

Výraz „heteroaryl" znamená aromatické jádro, kde jeden nebo více z 5-10 atomů jádra jsou jinými prvky než uhlík, jako jsou N, S nebo O.

Výraz „hydroaromatická sloučenina" znamená strukturu částečně nebo plně nasyceného aromatického jádra, kde v jádře je 5 - 10 atomů uhlíku.

Výraz „heterohydroaromatická sloučenina" znamená strukturu částečně nebo plně nasyceného aromatického jádra, kde jeden nebo více z 5 - 10 atomů jádra jsou jinými prvky než uhlík, jako jsou N, S a O.

Výraz „izomery" znamená sloučeniny vzorce (I), které se liší postavením své funkční skupiny a/nebo orientací. Výraz „orientace" znamená stereoizomery, diastereoizomery, regioizomery a enantiomery.

Výraz „izoformy" znamená sloučeniny vzorce (I), které se liší svojí krystalovou mřížkou, jako jsou krystalická sloučenina a amorfní sloučeniny.

Výraz „promedikament" znamená farmaceuticky přijatelné deriváty, např. estery a amidy, takové, kdy výsledný produkt biotransformace derivátu je účinným medikamentem. Viz odkaz na Goodman a Gilmans, Farmakologické základy terapeutiky (Pharmacological Basis of Therapeutics), 8.vydání, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, „Biotransformace léků (Biotransformation of Drugs), str. 13-15, kde jsou popsány promedikamenty obecně.

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné při léčbě, zejména při léčení bolesti.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití sloučeniny vzorce (I) pro výrobu medikamentů, které lze použít proti kterékoliv nemoci uvedené níže.

Sloučeniny jsou vhodné pro modulaci analgetických účinků, kdy jsou aktivní u subtypu opioidního receptoru μ, včetně modulace vedlejších účinků zjištěných u činidel účinných u opioidního receptoru subtypu μ, jako je morfin, a to zejména respirační deprese, hybnost střeva a náchylnost k poškození.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také vhodné jako imunomodulátory, zejména pro autoimunitní nemoci, jako jsou artritida, pro kožní štěpy, orgánové transplantáty a podobné potřeby chirurgie, pro kolagenní nemoci, nejrůznější alergie, a jako protinádorové a protivirové látky.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné také při chorobných stavech, kdy je v paradigma přítomná nebo implikovaná degenerace nebo dysfunkce opioidních receptorů. To může zahrnovat použití izotopicky značených verzí sloučenin podle tohoto vynálezu u diagnostických technik a obrazových aplikací, jako je tomografie na bázi emise pozitronů (Positron Emission Tomography - PET).

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné pro léčení průjmu, deprese, neschopnosti udržet moč, různých duševních chorob, kašle, plicního edému, různých gastrointestinálních poruch, poranění páteře a drogové závislosti, včetně závislosti na alkoholu, nikotinu, při zneužívání opiátů a jiných léků a pro poruchy sympatického nervového systému, např. při vysokém tlaku.

Metody přípravy

Zobecněná metoda A

Aldehyd nebo keton reaguje s nukleofilem, jako je Grignardovo činidlo nebo organolithná složka, a vzniká příslušný alkohol. Tento alkohol může být potom přeměněn na vhodnou zbytkovou skupinu X (leaving grup) jako je ester, sulfonan nebo halogenid., která může být naopak substituovaná nukleofilní složkou, jako je substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin. Deriváty N-(4)-nesubstituovaného piperazinu mohou být poté vhodně substituovány množstvím skupin přes svůj organohalogenid nebo podobnou složku, nebo acylovány množstvím různých acylačních sloučenin. Toto pořadí kroků umožní vznik sloučeniny podle obecného vzorce I.

Zobecněná metoda B

N-chráněná aminokyselina, stejně jako její aktivovaný ester, může reagovat s esterem druhé aminokyseliny. Po reakci s kyselinou může tato složka poté cyklizovat a vytvořit piperazindion. Tento dion může být redukován mnoha standardními způsoby na odpovídající piperazin (*např.* redukční činidlo jako hydrid lithnohlinitý, přeměnou na thioamid a následným odsířením, hydrogenací za přítomnosti $POCl_3$, atd.). Tento piperazin může být poté alkylován nebo acylován na jeden nebo více dusíků a/nebo může být použitý následně v zobecněné metodě A.

Poté může být nezbytné zbavit funkční skupiny ochrany nebo provést další modifikace, to je popsané pro každý individuální případ. Konkrétní příklady výše uvedených transformací jsou uvedeny u pokusů.

Všechny předpokládané transformace používají taková činidla (včetně solí) a rozpouštědla, o kterých je známo v oboru chemie a

biotransformací prováděných ve vhodném biologickém prostředí, že způsobují tyto transformace a zahrnují veškerá činidla napomáhající reakci (*např.* HMPA) a chirální rozštěpení za pomoci vytvoření chirální soli a chirálních biologických rozkladů.

Nejlepším způsobem jak realizovat tento vynález je použít sloučeniny, 1, 2, 3, 4, 9 a 10.

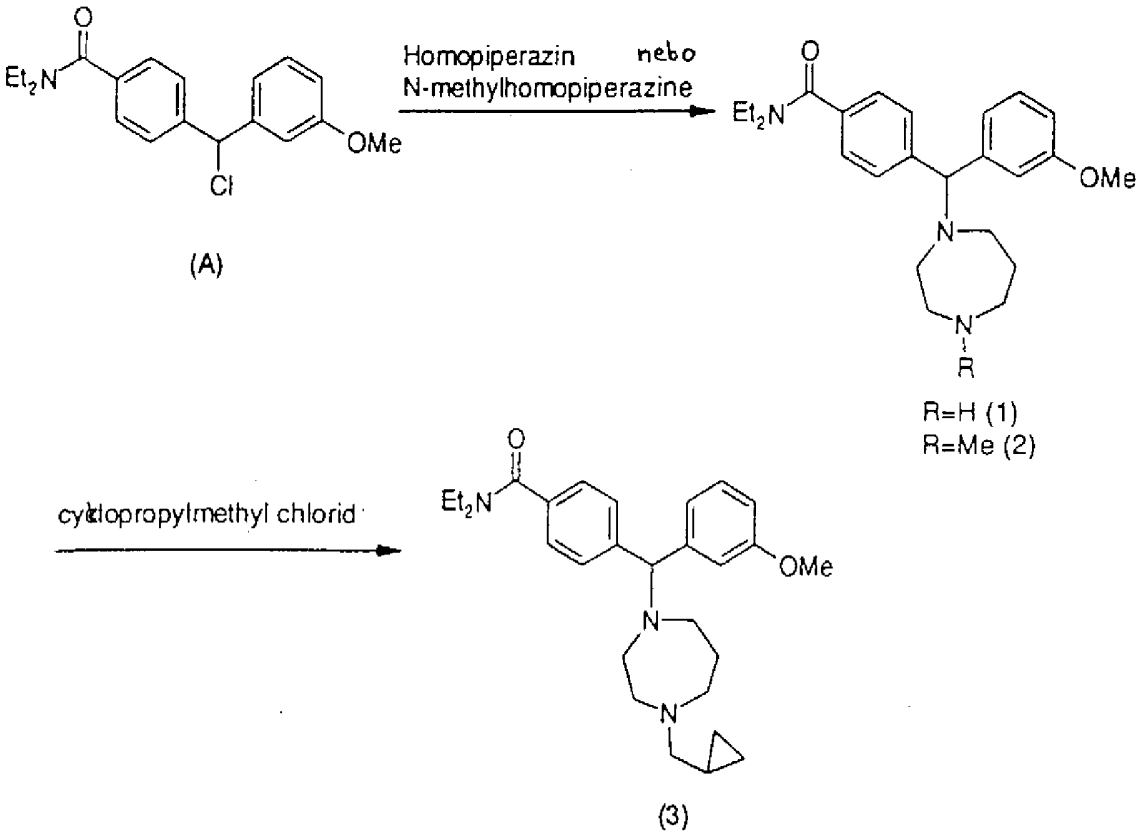
Tento vynález bude nyní popsán mnohem podrobněji pomocí následujících příkladů, které by neměly být pokládány za příklady limitující.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle příkladů 1 - 3 byly syntetizovány tak, jak ukazuje schéma 1 dále.

Schéma 1

4-(α-(1-homopiperazinyl)-3-methoxybenzyl)-N,N-diethyl-benzamid (1, 2 a 3)



A)

I. **Příprava 4-(α-hydroxyl-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu**

Do roztoku 3-bromanisolu (5,61 g, 30,0 mmol) v suchém THF (100 ml) byl po kapkách přidáván roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M, 20 ml, 32 mmol) v dusíkové atmosféře při teplotě -78 °C. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny při stejné teplotě a poté byl přidán roztok 4-formyl-N,N-diethylbenzmidu (6,15 g, 30,0 mmol) v suchém THF (20 ml). Reakční směs se poté zahřála na pokojovou teplotu (4 h) a poté byla prudce ochlazena chloridem amonným (vodný roztok). Rozpouštědlo byle odstraněno *ve vakuu*, zbytek byl rozpuštěn v roztoku ethylacetát/heptan, 1:1, promýván solným roztokem a vysoušen ($MgSO_4$). Po odpaření rozpouštědla *ve vakuu* vznikl surový produkt, který byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu a vznikl 4-(α-hydroxyl-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamid (6,15 g, 66 %): ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3 H, br. $C\underline{H}_3CH_2N$-), 1,22 (3 H, br. $C\underline{H}_3CH_2N$-), 2,60 (1H, br. O$\underline{H}$), 3,24 (2 H, br. $CH_3C\underline{H}_2N$-), 3,52 (2H, br. $CH_3C\underline{H}_2N$-), 3,79 (3H, s, $OC\underline{H}_3$), 5,80 (1H, s, C$\underline{H}$N), 6,81 (1 H, m, Ar$\underline{H}$), 6,93 (1 H, m, Ar$\underline{H}$), 6,94 (1 H, m, Ar$\underline{H}$), 7,25 (1H, m Ar$\underline{H}$), 7,31 (2 H, m, Ar$\underline{H}$), 7,39 (2 H, m, Ar$\underline{H}$).

II. **Příprava 4-(α-chloro-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina A na Schématu 1)**

Do roztoku 4-(α-hydroxyl-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (3,13 g, 10,0 mmol) v AcOEt (20 ml) byla přidána 35 % kyselina chlorovodíková (20 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 12 hodin při pokojové teplotě a extrahována AcOEt. Organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu amonného a solným roztokem, vysušeny

pomocí $MgSO_4$ a odpařeny a vznikl surový produkt, který byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu a vznikl 4-(α-chloro-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamid (**sloučenina A**) (1,82 g, 55 %): GC-MS: 331, 330, 296, 259, 224, 196, 165, 152, 112.

Příklad 1

Příprava 4-(α-(1-homopiperazinyl)-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 1)

Směs homopiperazinu (200 mg, 2,0 mmol), 4-(α-chloro-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (331 mg, 1,0 mmol) a K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) v suchém acetonitrilu (50 ml) byla refluxována po dobu 2 hodin v dusíkové atmosféře, po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs rychle ochlazena pomocí 1 N vodného roztoku NH_4OH a extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NH_4Cl a solným roztokem, vysušeny pomocí $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědel byl k dispozici 4 - (α - (1 - homopiperazinyl) - 3 - methoxybenzyl) - N,N - diethylbenzamid (**sloučenina 1**), který byl čištěn přes sloupec silikagelu a promýván $MeOH-CH_2Cl_2$ (2 : 98 → 10 : 90) a vznikla sloučenina uvedená v názvu (254 mg, 64 %).

GC-MS (R_t = 17,35 min) 396,30 (M^++1, 0,4 %), 395,30 (M^+, 1,2), 380,25 (0,9), 337,20 (6,5), 325,25 (27,2), 297,15 (25,8), 251,10 (1,1), 224,10 (3,7), 196,10 (26,4), 165,15 (12,8), 152,10 (16,6), 112,15 (4,8), 99,20 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,10 (brs, 3H), 1,20 (brs, 3H), 1,82 (m, 2 H), 2,66 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,97 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,12 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 3,23 (brs, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 5,26 (brs, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2H); δ_{C-13} (100 MHz,

$CDCl_3$) 12,8, 14,2, 29,0, 39,2, 43,3, 46,0, 48,6, 53,0, 53,6, 55,2, 74,9, 112,3, 113,5, 120,2, 126,7, 127,8, 129,5, 135,9, 144,3, 144,4, 159,7, 171,0.

Její HBr sůl: bod tání 137-140,5 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3500, 1600, 1288;
Anal. vypočt.. pro $C_{24}H_{33}N_3O_2$. 1,5 HBr. 0,8 H_2O: C, 54,25; H, 6,85; N, 7,91. Zjištěno: C, 54,36; H, 6,89; N, 7,78.

Příklad 2

Příprava 4-(α-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-3-methoxy-benzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 2)

Směs homopiperazinu (114 mg, 1,14 mmol), 4-(α-chloro-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (**sloučenina A**) (100 mg, 0,3 mmol) a K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) v suchém acetonitrilu (10 ml) byla refluxována po dobu 5 hodin v dusíkové atmosféře, po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs prudce ochlazena 1N vodného roztoku NH_4OH a extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NH_4Cl a solným roztokem, vysušeny pomocí $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědel byl vzniklý 4-(α-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-3-methoxy-benzyl)-N,N-diethyl benzamid, který byl čištěn na sloupci silikagelu a promýván MeOH-CH_2Cl_2 (5 : 95 → 10 : 90) a vznikla sloučenina uvedená v názvu (82 mg, 67 %).

GC-MS (R_t = 16,19 min) 410,10 (M^++1, 0,3%), 409,20 (M^+, 0,9), 351,15 (1,7), 324,15 (3,4), 296,15 (5,3), 264,10 (0,2), 237,00 (0,6), 224,05 (3,0), 196,05 (6,2), 152,00 (5,6), 113,15 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,10 (brs, 3H), 1,20 (brs, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,65 (m, 4 H), 2,72 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,24 (brs, 2H), 3,54 (brs, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 6,72 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,18 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 2H);

δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) 12,9, 14,2, 27,7, 39,1, 43,2, 46,9, 52,7, 52,8, 55,2, 56,3, 59,1, 75,3, 112,0, 113,7, 120,4, 126,6, 127,9, 129,4, 135,7, 144,7, 144,8, 159,7, 171,1.

Její HBr sůl: bod tání 165-178 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr)cm^{-1} 3400, 1603, 1286;
Anal. vypočt.. pro $C_{25}H_{35}N_3O_2$. 2,0 HBr.0,6 H_2O: C, 51,57; H, 6,61; N, 7,22. Zjištěno: C, 51,88; H, 6,56; N, 6,92.

Příklad 3

Příprava 4-(α-(4-cyklopropylmethyl-1-homopiperazinyl)-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 3)

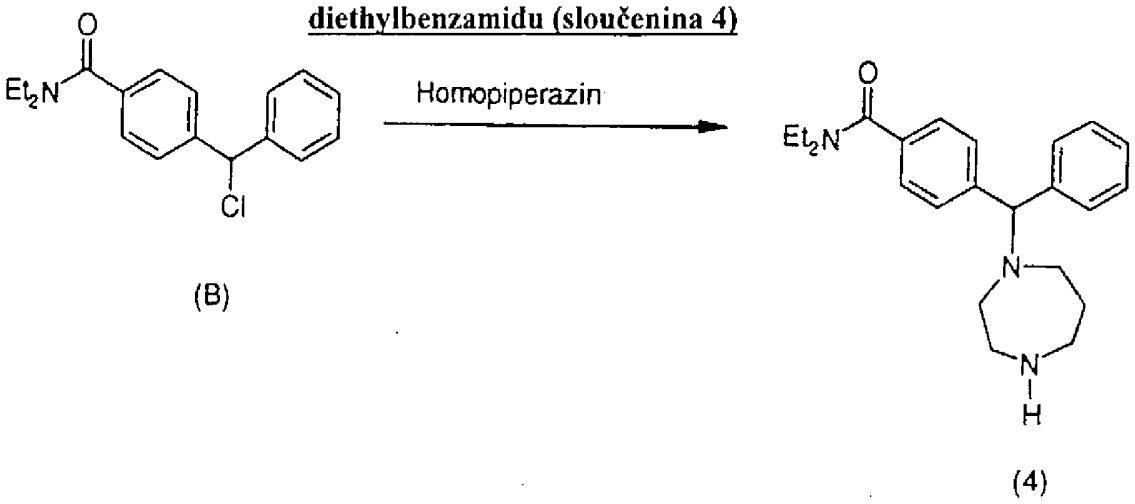
Směs 4-(α-(1-homopiperazinyl)-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (**sloučenina 1**) (119 mg, 0,3 mol), (chlormethyl) cyklopropan (45 mg, 0,5 mmol), jodid sodný (75 mg, 0,5 mmol) a K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) v MeCN (10 ml) byla refluxována po dobu 2 hodin, po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs prudce ochlazena 1N vodného roztoku NH_4OH a extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NH_4Cl a solným roztokem, vysušeny pomocí $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědel byl vzniklý 4-(α-(4-cyklopropylmethyl-1-homopiperazinyl)-3-methoxybenzyl)-N,N-diethylbenzamid (**sloučenina 3**) čištěn na sloupci silikagelu a promýván MeOH-CH_2Cl_2 (1 : 99 → 10 : 90) a vznikla sloučenina uvedená v názvu (125 mg, 93 %).

GC-MS (R_t = 25,44 min) 377,15 (0,2%), 365,10 (0,3), 352,25 (0,3), 337,20 (1,9), 323,15 (3,2), 296,15 (6,3), 259,10 (0,3), 237,05 (0,3), 224,00 (2,6), 196,10 (7,3), 153,20 (100), 110,10 (4,6); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,33 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,11 (m, 3H), 1,20 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,69 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,81 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,25 (brs, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 6,75 (ddd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,21 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,30 (d,

J=8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 2H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) 4,6, 6,5, 12,8, 14,1, 24,9, 39,1, 43,3, 48,8, 52,4, 52,5, 55,2, 55,5, 62,3, 74,9, 112,2, 113,8, 120,2, 126,7, 127,8, 129,6, 136,1, 143,6, 143,7, 159,8, 170,9.

Její HBr sůl: bod tání 138-147 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr)cm^{-1} 3435, 1606, 1287;
Anal. vypočt.. pro $C_{28}H_{39}N_3O_2$. 1,20HBr . 1,40H_2O: C, 58,80; H, 7,58;N, 7,35. Zjištěno: C, 58,82; H, 7,58; N, 7,24.

Schéma 2
Hydrochlorid 4-(α-(1-homopiperazinyl)benzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 4)



Sloučenina podle příkladu 4 byla syntetizována tak, jak ukazuje schéma 2 výše.

B)
I. Příprava 4-(fenyl-hydroxymethyl)-N,N-diethylbenzamidu

4-Formyl-N,N-diethylbenzamid (19,5 g, 95 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF a ochlazen na teplotu -78 °C v dusíkové atmosféře. Po kapkách byl při teplotě - 78 °C přidán fenylbromid hořečnatý (104 ml, 1,0M v THF). Teplota se pomalu zvyšovala, dokud reakce neskončila (1 h). Reakce byla poté prudce ochlazena chloridem amonným (vodný roztok). Rozpouštědlo byle *ve vakuu* odstraněno, zbytek byl rozpuštěn v roztoku ethylacetát/heptan, 1:1, promyt solným roztokem a vysušen ($MgSO_4$). Po odpaření rozpouštědla *ve vakuu* vzniklo 26,5 g (98 %) 4-(fenylhydroxymethyl)-N,N-diethylbenzamidu. MS: 282,

211, 165, 105, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,38 - 7,20 (m, 9H), 5,80 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 3,5, 3,2 (2 br.s, 4 H), 1,2, 1,05 (2 br.s, 6H).

II. Příprava 4-(α-chlorfenylmethyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina B na Schématu 2)

4-(Fenylhydroxymethyl)-N,N-diethylbenzamid (24,5 g, 93 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (300 ml), vysušen pomocí molekulárních sít 4A a vložen do suché baňky v podmínkách dusíkové atmosféry. Ke směsi byl přidán thionylchlorid (7,5 ml, 103 mmol) při teplotě 0°C. Roztok byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno *ve vakuu*. Zbytek byl rozpuštěn v toluentu a rozpouštědlo bylo opět odpařeno. 4-(Chlorfenylmethyl)-N,N-diethylbenzamid (**sloučenina B**) byl získán ve formě oleje (~ 100%), který v mrazničce krystalizoval: GC-MS (2 vrcholy): 296, 225, 165, 121 a 300, 266, 229, 195, 165. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$): δ = 7,45-7,20 (m, 9H), 6,09 (s, 1H), 3,4 (br.m, 4H), 1,1 (br.m, 6H).

Příklad 4

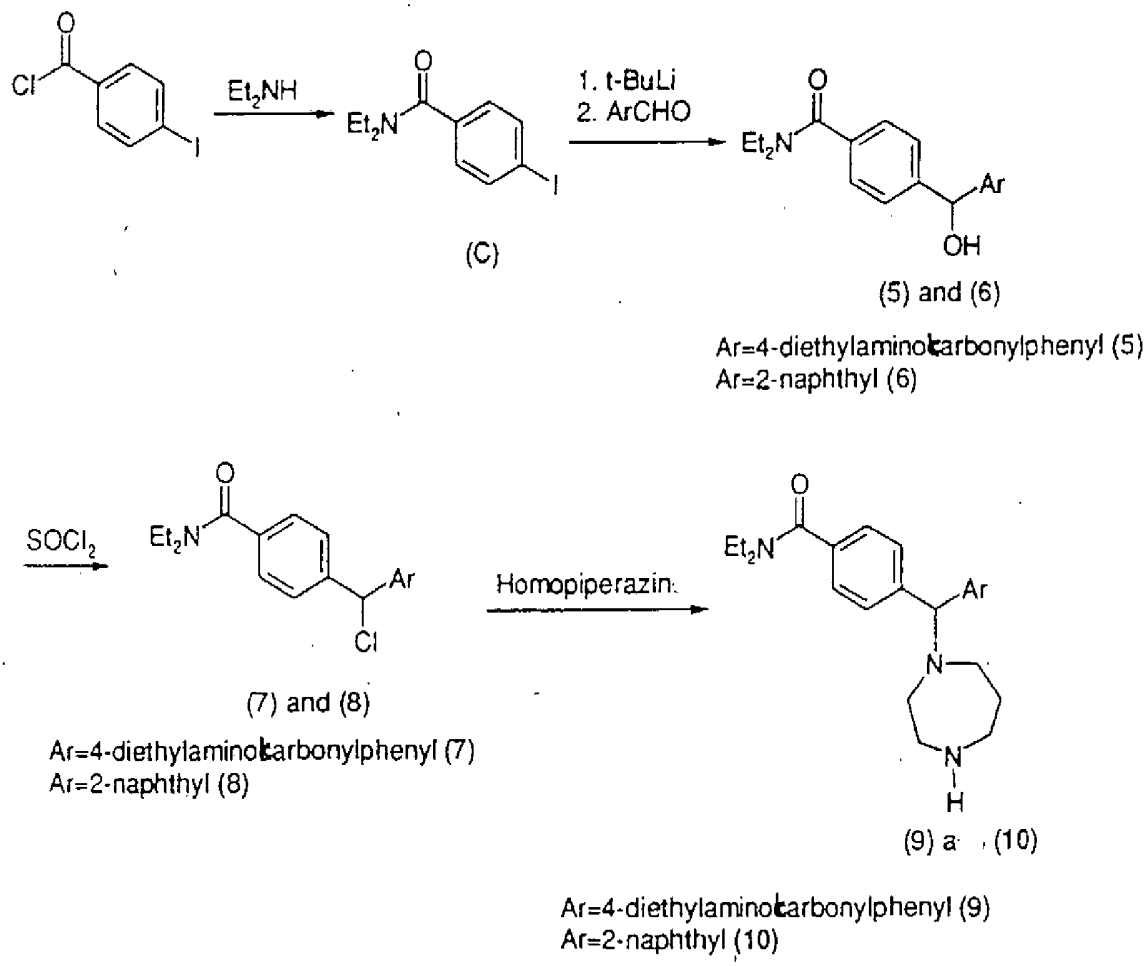
Příprava 4-(α-(1-homopiperazinyl)benzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 4)

Tato sloučenina byla připravena tak, jak bylo popsáno u příkladu 1 (sloučenina 1), ale sloučeninu B nahradila sloučenina A..

4-(α - (1 - homopiperazinyl) benzyl) - N,N - diethylbenzamid (**sloučenina 4**) ve formě oleje. GC-MS: 365,30 (M^+, 2,6 %), 322,25 (5,7), 295,15 (42,5), 281,20 (22,4), 267,15 (45,4), 236,10 (0,9), 194,15 (28,8), 165,15 (62,7), 99,20 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,08 (brs, 3H), 1,18 (brs, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,23 (brs, 2H), 3,50 (brs, 2H), 4,63 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,6, 14,0, 30,7, 39,0, 43,1, 46,9, 49,6, 52,9, 56,1, 74,9, 126,4, 126,7, 127,6, 127,7, 128,3, 135,5, 142,9, 144,8, 171,0.

Její HCl sůl (**sloučenina 4**): bod tání 155-165 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3418, 1628, 1591, 1074;
Anal. vypočt.. pro $C_{23}H_{31}N_3O$. 2,50 HCl . 0,90 H_2O: C, 58,42; H, 7,52; N, 8,89. Zjištěno: C, 58,35; H, 7,52; N, 8,62.

Schéma 3
Hydrochlorid 4-(α-(1-homopiperazinyl)aryl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 9 a 10)



Sloučeniny podle příkladů 5 - 10 byly syntetizovány tak, jak ukazuje schéma 3 výše.

C)

I. **Příprava 4-jodo-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina C na schématu 3)**

Do roztoku 4-jodobenzylchloridu (13,3 g, 50 mmol) v suchém dichlormethanu (50 ml) byl pomalu přidáván diethylamin (30 ml) při teplotě 0 °C. Poté byla reakční směs zahřívána na pokojovou teplotu a míchána po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě, poté byla prudce ochlazena vodným roztokem K_2CO_3, extrahována diethyletherem (2 x 200 ml). Organické fáze byly propláchnuty solným roztokem a vysušeny $MgSO_4$. Po odpaření rozpouštědel vznikl surový produkt, který byl čištěn na sloupci silikagelu a promýván MeOH-CH_2Cl_2 (1 : 99) a vznikl 4-jodo-N,N-diethyl-benzamid (14,5 g, 95 %). GC-MS: 303,00 (M^+, 20,2 %), 302,00 (52,1), 231,85 (7,6), 230,85 (100), 203,85 (1,1).

II. **Příprava di-(4-N,N-diethylaminokarbonylfenyl)methanolu (sloučenina 5)**

Do roztoku 4-jodo-N,N-diethylbenzamidu (1,51 g, 5,0 mmol) v suchém THF (10 ml) bylo pomalu přidáváno t-butyllithium (5 ml, 1,7 M, 8,5 mmol) při teplotě -78 °C. Po 10 minutách byl po kapkách přidáván 4-formyl-N,N-diethylbenzamid (1,03 g, 5,0 mmol) v THF (5 ml), reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu a poté rychle ochlazena vodným roztokem NH_4Cl a extrahována ethylacetátem (2 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy byly propláchnuty solným roztokem a vysušeny $MgSO_4$. Po odstranění rozpouštědel vznikl surový produkt, který byl čištěn na sloupci silikagelu a promýván MeOH-CH_2Cl_2 (1 : 99 → 5 : 95) a vznikl di-(4-N,N-diethylaminokarbonylfenyl)methanol (725 mg, 38 %). GC-MS: 382,20 (M^+, 2,9 %), 364,15 (4,4), 310,05 (34,2), 283,15 (40,2), 204,05 (15,6), 154,55 (13,9), 119,05 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (brs, 6H), 1,19 (brs, 6H), 3,20 (brs, 4H), 3,48 (brs, 4H), 5,26 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 4H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,5, 13,9, 39,0, 43,0, 74,5, 125,9, 126,2, 135,3, 145,3, 171,0.

III. **Příprava 4-(α-chloro-4-N,N-diethylaminokarbonyl-benzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 7)**

Do roztoku di-(4-N,N-diethylaminokarbonylfenyl)methanolu (400 mg, 1,05 mmol) v suchém chlormethanu (10 ml) byl po kapkách přidáván thionylchlorid (1,0 ml, 13,7 mmol) při pokojové teplotě. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Po odpaření rozpouštědel vznikl 4- (α-chloro - 4 - N,N-diethylaminokarbonylbenzyl)-N,N-diethylbenzamid, který byl použitý přímo v příštím kroku: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,16 (brs, 12H), 3,38 (brs, 8H), 6,15 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 4H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 13,1, 39,1, 42,5, 62,7, 126,3, 127,5, 136,2, 141,3, 170,3.

Příklad 5

Příprava hydrochloridu 4-(α-(1-homopiperazinyl)-4-N,N-diethylaminokarbonylbenzyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 9)

Tato sloučenina byla připravena tak, jak bylo popsáno pro sloučeniny 1 a 4.

GC-MS: 407,20 (1,5 %), 394,25 (9,3), 366,15 (12,4), 293,15 (4,1), 265,15 (11,6), 165,15 (19,1), 99,10 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,11 (brs, 6H), 1,21 (brs, 6H), 1,69 (m, 2H), 2,36 (brs, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,25 (brs, 4H), 3,52 (brs, 4H), 4,63 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 4H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,8, 14,1, 30,9, 39,1, 43,2, 47,1, 49,7, 53,0, 56,4, 74,9, 126,5, 127,7, 135,8, 144,5, 171,1.

Její HCl sůl : bod tání 158-164 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3498, 1627, 1047;
Anal. vypočt.. pro $C_{28}H_{40}N_4O_2$. 2,70 HCl . 0,30 H_2O: C, 59,16; H, 7,68; N, 9,86. Zjištěno: C, 59,25; H, 7,66; N, 9,63.

IV. Příprava 4-(α-hydroxy-2-naftylmethyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 6)

Tato sloučenina byla připravena tak, jak bylo popsáno pro sloučeniny 1 a 4.

GC-MS: 333,20 (M^+,58,2 %), 332,20 (100), 316,15 (2,6), 261,10 (88,3), 215,05 (18,8), 155,05 (54,8), 127,10 (29,0); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,93 (brs, 3H), 1,11 (brs, 3H), 3,08 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,80 (brs, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,74 (s, 1H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,5, 13,8, 39,0, 43,0, 75,0, 124,7, 124,8, 125,5, 125,7, 126,0, 126,3, 127,3, 127,6, 127,7, 132,4, 132,7, 135,2, 141,3, 145,2, 171,1.

V. Příprava 4-(α-chloro-2-naftyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 8)

Tato sloučenina byla připravena tak, jak bylo popsáno pro sloučeniny 1 a 4.

Použita přímo v dalším kroku: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (brs, 6H), 3,38 (brs, 4H), 6,28 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,80 (m, 4H).

Příklad 6

Příprava hydrochloridu 4-(α-(1-homopiperazinyl)-2-naftylmethyl)-N,N-diethylbenzamidu (sloučenina 10)

Tato sloučenina byla připravena tak, jak bylo popsáno pro sloučeniny 1 a 4.

GC-MS: 415,15 (M^+, 1,0 %), 400,20 (0,6), 356,20 (4,0), 345,25 (14,8), 317,15 (15,7), 244,00 (7,7), 215,15 (44,4), 99,15 (100); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,07 (brs, 3H), 1,17 (brs, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,63 (brs, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,20 (brs, 2 H), 3,48 (brs, 2H), 4,80 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2H),

7,42 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (m, 4H); δ_{C-13} (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,7, 14,0, 30,9, 39,0, 43,1, 47,0, 49,6, 53,0, 56,2, 75,0, 125,5, 125,7, 125,8, 126,4, 126,5, 127,4, 127,6, 127,7, 128,1, 132,5, 133,2, 135,5, 140,6, 144,7, 171,0.

Její HCl sůl : bod tání 165-172 °C (AcOEt-ether); ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3462, 1612, 1106;
Anal. vypočt.. pro $C_{27}H_{33}N_3O$. 2,0 HCl . 1,60 H_2O: C, 62,69; H, 7,44; N, 8,12. Zjištěno: C, 62,80; H, 7,37; N, 8,03.

Farmaceutické směsi

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány perorálně, nitrosvalově, podkožně, nitropobřišnicově, nitrohrudně, nitrožilně, intratekálně a intracerebroventrikulárně.

Dávkování bude záviset na způsobu podávání, síle nemoci, věku a tělesné hmotnosti pacienta a dalších faktorech, které běžně bere v úvahu ošetřující lékař při stanovení individuálního režimu a úrovně dávkováním, které budou pro příslušného pacienta nejvhodnější.

Inertní farmaceuticky přijatelné nosiče pro přípravu farmaceutických směsí ze sloučenin tohoto vynálezu mohou být buď tuhé nebo tekuté. Přípravky v tuhé formě zahrnují prášek, tablety, rozpustné granule, kapsle, tobolky a čípky.

Tuhý nosič může tvořit jedna nebo více substancí, které mohou také fungovat jako rozpouštědla, aromatická činidla, solubilizátory, maziva, suspenzní činidla, pojiva nebo rozvolňovadla tablet; může jít také o opouzdřovací materiál.

U prášků může být nosičem jemně rozmělněná tuhá látka, která je ve směsi s jemně rozmělněnou účinnou látkou. U tablet je účinná látka ve vhodném poměru smíchána s nosičem, který má nezbytné pojivé vlastnosti, a zhutněna do požadované velikosti a tvaru.

Při přípravě čípků je vosk s nízkým bodem tání, jako je směs glyceridů mastných kyselin a kakaového másla, nejdříve roztaven a aktivní látka je v něm rozptýlena, např. mícháním. Roztavená homogenní směs je potom nalita do forem o vhodné velikosti, kde zchladne a ztuhne.

Vhodnými nosiči jsou uhličitan hořečnatý, stearan hořečnatý, talek, laktóza, cukr, pektin, dextrin, škrob, tragant, methylcelulosa, sodná karboxymethylcelulosa, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo a podobně.

Farmaceuticky přijatelnými solemi jsou acetát, benzensulfonát, benzoan, bikarbonát, kyselý vinan, bromid, octan vápenatý, kamsylát, uhličitan, chlorid, cetrát, dihydrochlorid, edetát, edisylát, estolát, esylát, fumarát, glukaptát, glukonát, glutamát, glykolylarsanilát, hexylresorcinát, hydrabamin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaftoát, jodid, isethionát, laktát, laktobionát, jablečnan, maleinan, mandlan, mesylát, methylbromid, methylnitrát, methylsulfát, slizan, napsylát, nitrát, pamoan (embonát), pantothenát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, salicylát, stearan, zásaditý octan, jantaran, síran, tannát, vinan, teoklát, triethjodid, benzathin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, prokain, hliník, vápník, lithium, hořčík, draslík, sodík a zinek.

Preferovanými farmaceuticky přijatelnými solemi jsou hydrochloridy a citronany.

V termínu směs by mělo být zahrnuto složení účinné látky spolu s opouzdřovacím materiálem, který jako nosič zajišťuje kapsli, ve které je účinná látka (s nebo bez dalších nosičů) obklopena nosičem, který je takto ve spojení s touto účinnou látkou. Podobně se to týká tobolek.

Tablety, prášek, tobolky a kapsle mohou být použity jako tuhé formy dávkování vhodné pro perorální podávání.

Směsi v tekuté formě zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Příkladem těchto tekutých přípravků vhodných pro mimostřevní podávání může být sterilní voda nebo roztoky voda-propylenglykol s účinnou látkou. Tekuté směsi mohou být také připraveny jako roztok s vodným polyethylenglykolem.

Vodné roztoky pro perorální podávání lze připravit rozpuštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, aromatizačních prostředků, stabilizátorů a zahušťovadel podle potřeby. Vodné suspenze pro perorální použití může být vytvořeny disperzí jemně rozemleté účinné látky ve vodě spolu s viskózním materiálem jako jsou přírodní synntetické pryže, pryskyřice, methylcelulóza, sodná karboxymethylcelulóza a další suspenzní činidla známá v oboru farmakologie.

Preferovaně mají farmaceutické směsi formu dávkových jednotek. Takto je směs rozdělena do dávkových jednotek, které obsahují příslušné množství účinné látky. Forma dávkových jednotek může být jako připravené balení, kdy balení obsahuje diskrétní množství přípravku, např. tablety ve skládací krabičce, kapsle, prášek v lékovkách nebo ampulkách. Forma dávkových jednotek může představovat také kapsle, tobolky nebo samotné tablety, nebo může jít o příslušný počet jakýchkoliv z těchto balených forem.

Biologické hodnocení

A) MODEL *IN VITRO*

Buněčná kultura

Lidské buňky 293S, které představují klonované lidské receptory μ, δ a κ a mají odolnost proti neomycinu, byly kultivovány v suspenzi při teplotě 37 °C a atmosféře 5 % CO_2

v protřepávacích baňkách, které obsahovaly DMEM 10 % FBS bez vápníku, 5% BCS, 0,1 % Pluronic F-68 a 600 μg/ml geneticinu.

Příprava membrány

Buňky ve sbalku byly suspendovány v tlumícím roztoku lýzy (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, kdy PMSF byl přidán do 0,1 mM z 0,1 M zásoby v ethanolu před použitím), inkubovány na ledu po dobu 15 minut, potom následovala homogenizace s polytronem po dobu 30 sekund. Suspenze byla odstřeďována při 1000 g (max) po dobu 10 minut při teplotě 4 °C. Na povrchu plovoucí látka byla uložena na led a sbalky byly opět suspendovány a odstředěny stejně jako před tím. Na povrchu plovoucí látky z obou odstředění byly sloučeny a odstředěny při 46 000 g (max) po dobu 30 minut. Sbalky byly opět suspendovány v suchém tlumícím roztoku Tris (50 mM Tris/Cl, pH 7,0) a opět odstředěny. Výsledné sbalky (kuličky) byly opět suspendovány v membránovém tlumícím roztoku (50 mM Tris, 0,32 M sacharóza, pH 7,0). Alikvotní množství (1 ml) v polypropylenových zkumavkách byla zmrazena v suchém ledu/ethanolu a uložena při teplotě -70 °C pro další použití. Proteinové koncentrace byly stanoveny pomocí modifikované Lowryho zkoušky s SDS.

Zkoušky vazby

Membrány byly rozmrazeny při teplotě 37 °C, ochlazeny na ledu, protaženy 3 krát skrz jehlu s kalibrem 25 a zředěny do vazebného tlumícího roztoku (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, který byl uložen při teplotě 4 °C po filtraci přes 0,22 m filtr a do kterého bylo čerstvě přidáno 5 μg/ml aprotinu, 10 μM bestatinu, 10 μM diprotinu A, bez DTT). Alikvotní množství 100 μl (na μg proteinu, viz Tabulka 1) byla

přidána do zmrazených polypropylenových zkumavek 12 x 75 mm, které obsahovaly 100 µl příslušného radioligandu (viz Tabulka 1) a 100µl testovaných peptidů v různých koncentracích. Celková (TB) a nespecifická (NS) vazba byly stanoveny v nepřítomnosti, resp. za přítomnosti 10 µM naloxonu. Zkumavky byly vloženy do víru a inkubovány při teplotě 25 °C po dobu 60-75 minut a poté byl obsah rychle přefiltrovány za podmínek vakua a promýván ledovým promývacím tlumícím roztokem (50 mM Tris, pH 7,0, 3 mM $MgCl_2$) v množství přibližně 12 ml/zkumavku skrz filtry GF/B (Whatman), které byly předem namočeny na dobu alespoň 2 hodin v 0,1 % polyethyleniminu. Radioaktivita (dpm) zachycená na filtrech byla měřena počítačem beta částic po namočení filtrů na dobu alespoň 12 hodin do minilahviček, které obsahovaly 6-7 ml scintilační tekutiny. Pokud se zkouška provádí na filtračních deskách s 96 hlubokými kalíšky, provádí se filtrace přes 96ti místné unifiltry, které byly smáčené PEI a promývané pomocí 3 x 1 ml promývacího roztoku a vysoušeny v peci při 55 °C po dobu 2 hodin. Výsledky z filtračních desek byly propočteny pomocí TopCount (Packard) po přidání 50 µl scintilační tekutiny MS-20 na jeden kalíšek.

Datová analýza

Specifická vazba (SB) byla vypočtena jako TB-NS a SB v přítomnosti různých testovaných peptidů byla vyjádřena jako procento kontrolní SB. Hodnoty IC_{50} a Hillova koeficientu (n_H) pro ligandy při odstranění specificky vázaného radioligandu byly vypočteny na základě programů, které jsou schopny sestavovat diagramy a křivky jako jsou Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot nebo ReceptorFit. Hodnoty K_i byly vypočteny pomocí Cheng-Prussoffovy rovnice. Pro ligandy, které byly testována pro alespoň tři křivky posunutí byly uvedeny průměrné hodnoty ± S.E.M. pro IC_{50}, Ki a n_H.

Pokusy s nasycením receptorů

Hodnoty radioligandu K_δ byly stanoveny prováděním zkoušek vazby na buněčných membránách s příslušnými radioligandy při koncentracích, které se pohybují od 0,2 do 5 násobku odhadované hodnoty K_δ (až do 10ti násobku, pokud jsou požadovaná množství ligandů možná). Specifická vazba radioligandu byla vyjádřena jako pmol/mg membránového proteinu. Hodnoty K_δ a B_{max} z individuálních pokusů byly získány z nelineárních vztahů mezi specificky vázaným (B) a nM volným (F) radioligandem z individuálních pokusů na základě jednomístného modelu.

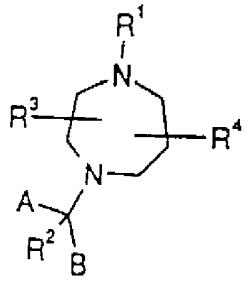
B) BIOLOGICKÝ MODEL (MODEL *IN VIVO*)

K vyhodnocení účinnosti sloučenin tohoto vynálezu jako účinných analgetik byl použitý dobře známý „test horké desky" (hot plate test) (Jolicoeur a kol., 1991, „Neurobehaviorální důkazy činnosti kappa agonisty morfinové derivace 14-b-methyl 8-oxacyklorfanu [BC(3016]": Pharmacol. Biochem. Behav. 38: 401-405) a „test rychlého odtažení ocasu" (tail flick test) (D'Amour, F.E. a Smith, D.L. (1941): „Metoda pro stanovení ztráty smyslového vnímání bolesti", J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74-79; Nance, P.a. a Sanyor, J. (1987): „Substancí P-indukovaná dlouhodobá blokáda páteřní adrenergické snížené vnímavosti bolesti: zvrat způsobený morfinem a naloxonem"; J. Pharm. Exp. Ther. 340: 972-977).

JUDr. Ivan KOREČ
Advokátní a patentová kancelá
P.O. BOX 145, 160 41 Praha 6
Česká republika

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina s obecným vzorcem (I)



kde

A je substituovaná nebo nesubstituovaná aromatická sloučenina; volitelně substituovaná hydroaromatická sloučenina C_5-C_{10}; heteroaromatická nebo heterohydroaromatická část mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N a O, každý z nich volitelně a nezávisle substituovaný 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, $(CH_2)_oCF_3$, halogen, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, COR^5, $(CH_2)_oNR^5R^6$, $(CH_2)_oCH_3(CH_2)_oSOR^5R^6$, $(CH_2)_oSO_2R^5$, $(CH_2)_oSO_2NR^5$, $(CH_2)_oNR^5COR^6$ a $—NR^5(CH_2)_oCOR^1$;
kde o je 0, 1 nebo 2 a R^1, R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále;

R^1 je vybraný jako vodík, rozvětvený nebo přímý C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cykloalkyl, C_4-C_8 (alkyl-cykloalkyl), kde alkyl je C_1-C_2 alkyl a cykloalkyl je C_3-C_6 cykloalkyl; C_6-C_{10} aryl; a heteroaryl mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N nebo O;

R^5 a R^6 splňují každý nezávisle definici pro R^1 uvedenou výše;

R^2 je vybraný jako vodík, CH_3, OR^1, CO_2R^1 a $CH_2CO_2R^1$, kde R^1 splňuje definici uvedenou výše;

B je substituovaná nebo nesubstituovaná aromatická sloučenina; volitelně substituovaná hydroaromatická sloučenina C_5-C_{10}; heteroaromatická nebo heterohydroaromatická část mající od 5 do 10 atomů vybraných z C, S, N a O, volitelně substituovaných 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, OR^5, $(CH_2)_pSOR^5$, $(CH_2)_pSO_2R^5$ a $(CH_2)_pSO_2NR^5R^6$;

kde $_P$ je 0, 1, 2 nebo 3, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše;

R^3 a R^4 je každý nezávisle vybraný jako
R^5, $(CH_2)_PCONR^5R^6$, $(CH_2)_PNR^5R^6$, $(CH_2)_PCONR^5R^6$, $(CH_2)_PCO_2R^5$, $(CH_2)_PPh$, $(CH_2)_P$(p-OH Ph), $(CH_2)_P$-3-indolyl, $(CH_2)_PSR^5$ nebo $(CH_2)_POR^5$;
kde p je 0, 1, 2, 3 nebo 4, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše;

stejně jako farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce (I) a jejich izomery, hydráty, izoformy a promedikamenty.

2. Sloučenina vzorce I podle patentového nároku 1, kde

A je vybráno jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiofenyl, pyrryl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl a pyrrolidinyl; kde

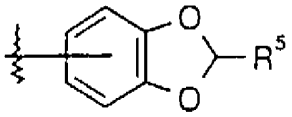
každá skupina A je volitelně substituováná 1 nebo 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, $(CH_2)_OCF_3$, F, Cl, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, COR^5 $(CH_2)_OSOR^5$, $(CH_2)_OSO_2R^5$, $(CH_2)_OSO_2NR^5$, $(CH_2)_ONR^5COR^6$ a $NR^5(CH_2)_OCOR^6$; kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále a o je 0 nebo 1;

R^1, R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybraný jako vodík, rozvětvený nebo přímý C_1-C_4 alkyl, C_3-C_5 cykloalkyl, C_4-C_8 (alkylcykloalkyl), kde alkyl je C_1-C_2 alkyl a cykloalkyl je C_3-C_6 cykloalkyl; a fenyl;

R^2 je vodík, methyl nebo OR^1, kde R^1 splňuje definici uvedenou výše;

B je vybráno jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofenyl, pyrryl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl,

cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, indazolinyl a

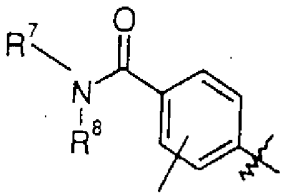


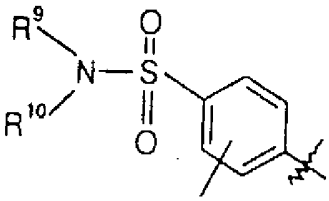
každá skupina B je volitelně substituovaná 1 - 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, CH_3, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_oCO_2R^5$ a OR^5,
kde p je 0 nebo 1, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

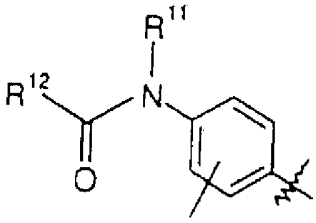
R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybrán jako vodík, CH_3, $CH(Me)_2$, $CH_2CH(Me)_2$, $CH(Me)CH_2CH_3(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p$(p-OH Ph), $(CH_2)_p$-3-indolyl, $(CH_2)_pSR^5$ a $(CH_2)_pOR^5$, kde p je 0, 1, 2 nebo 3, a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

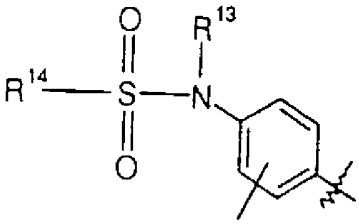
3. Sloučenina podle patentového nároku 2 , kde

A je vybráno jako

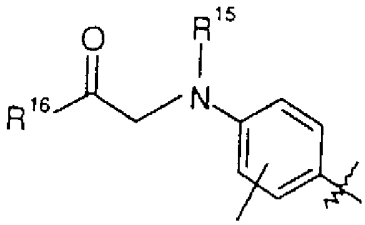








a



kde fenylové jádro každého substituentu A může být volitelně a nezávisle substituováno 1 nebo 2 substituenty vybranými jako H, CH_3, $(CH_2)_oCF_3$, F, Cl, $CONR^5R^6$, CO_2R^5, $(CH_2)_oSOR^5$, $(CH_2)_oSO_2R^5$, $(CH_2)_oSO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_oNR^5COR^6$ a $NR^5(CH_2)_oCOR^6$; kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené dále a o je 0, 1 nebo 2;

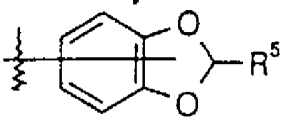
R^1 je vybrán jako vodík, methyl, ethyl, $CH_2CH{=}CH_2$, nebo CH_2-cyklopropyl;

R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybrán jako fenyl, methyl nebo ethyl; nebo
R^5 a R^6 dohromady představují $-(CH_2)r-$, kde r je 4 nebo 5;

R^2 představuje H, methyl nebo OR^1;

R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} a R^{16} splňují každý nezávisle definici pro R^1 uvedenou výše;

B je vybráno jako fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofenyl, furanyl, chinolinyl, izochinolinyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrofuranyl, indazolinyl a



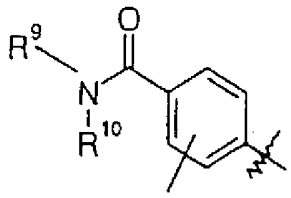
;

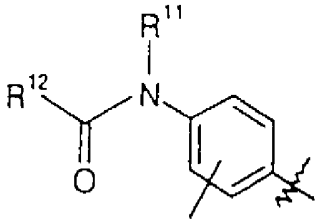
každá skupina B je volitelně substituovaná 1 - 2 substituenty nezávisle vybranými jako vodík, methyl, CF_3, halogen, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCOR^5$, $(CH_2)_pCO_2R^5$ nebo OR^5,
kde p je 0, 1 nebo 2 a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše;

R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybrán jako H, CH_3, $CH(Me)_2$, $CH_2CH(Me)_2$, $CH(Me)CH_2CH_3(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pNR^5R^6$, $(CH_2)_pCONR^5R^6$, $(CH_2)_pCO_2R^5$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p$(p-OH Ph), $(CH_2)_p$-3-indolyl, $(CH_2)_pSR^5$ a $(CH_2)_pOR^5$;

kde p je 0, 1, 2 nebo 3 a kde R^5 a R^6 splňují definice uvedené výše.

4. Sloučenina podle patentového nároku 3, kde
A je definováno jako

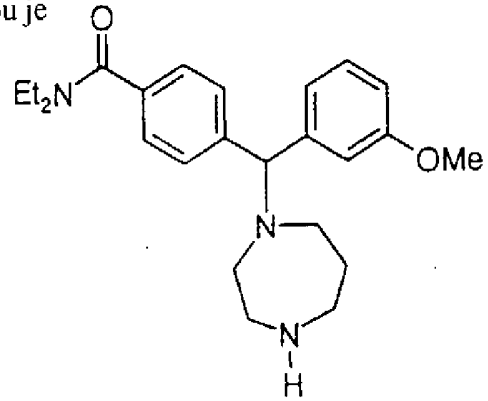


nebo


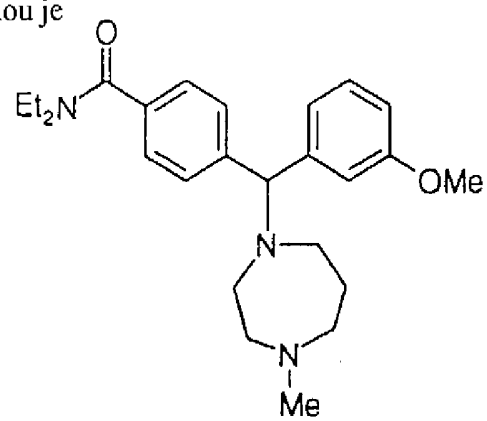
a kde R_9, R_{10}, R_{11} a R_{12} splňují definice uvedené v patentovém nároku 3.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-4 ve formě své hydrochloridové soli.

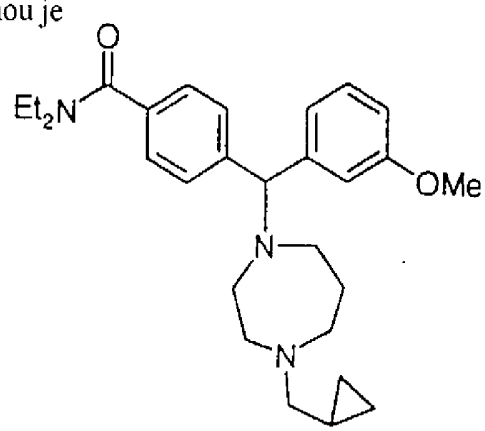
6. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je



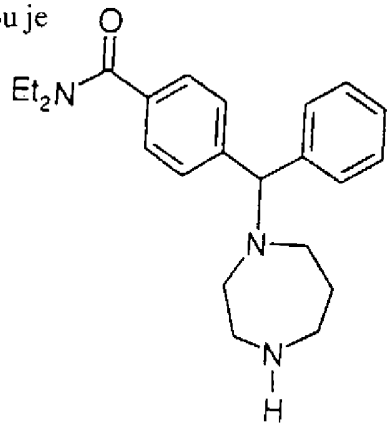
7. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je



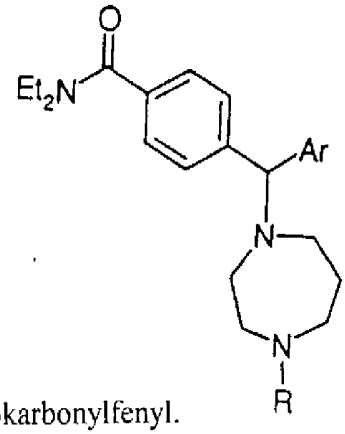
8. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je



9. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je

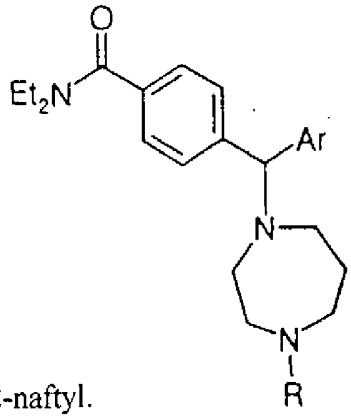


10. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je



kde R je 4-diethylaminokarbonylfenyl.

11. Sloučenina vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy touto sloučeninou je



kde R je 2-naftyl.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11, kterou lze použít při léčbě.

13. Sloučenina podle patentového nároku 12, kdy touto léčbou je kontrola bolesti.

14. Sloučenina podle patentového nároku 12, kdy tato léčba je namířena proti gastrointestinálním problémům.

15. Sloučenina podle patentového nároku 12, kdy tato léčba je namířena proti poranění páteře.

16. Sloučenina podle patentového nároku 12, kdy tato léčba je namířena proti problémům sympatického nervového systému.

17. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11 na výrobu léku používaného pro léčení bolesti.

18. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11 na výrobu léku používaného při léčení gastrointestinálních problémů.

19. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11 na výrobu léku používaného při léčení poranění páteře.

20. Sloučenina podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11, která je dále charakterizována jako izotopicky značená.

21. Použití sloučeniny podle patentového nároku 20 jako diagnostického prostředku.

22. Farmaceutická směs, která jako účinnou látku obsahuje sloučeninu vzorce I podle patentového nároku 1, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

23. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I) podle patentového nároku 1, kdy

A)
(i) aldehyd nebo keton reaguje s nukleofilem a vzniká příslušný alkohol;

(ii) alkohol je přeměněn na vhodnou zbytkovou skupinu (leaving group), která je zase naopak nahrazena nukleofilem; a
(iii) derivát N-(4)-nesubstituovaného piperazinu je substituován přes svůj organohalogenid nebo ekvivalentní složku, nebo acylován; nebo

B)
(i) ester N-chráněné aminokyseliny reaguje s esterem druhé aminokyseliny a poté je upraven kyselinou a vzniká piperazindion;
(ii) dion je redukován na odpovídající piperazin; a
(iii) piperazin je alkylován nebo acylován na jeden nebo více dusíků.

24. Způsob léčení bolesti, kdy je účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z patentových nároků 1-11 podáváno subjektu, u kterého je nutno kontrolovat bolest.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokatní a patentová kancelář
P.O. BOX 145, 160 41 Praha 6
Česká republika