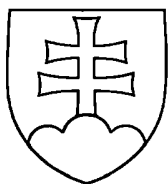


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 4. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 9802329
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 6. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: ES
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/ES99/00352
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/27799

(11), (21) Číslo dokumentu:

584-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

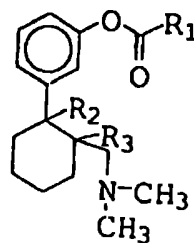
C07C219/26,
C07D207/337,
A61K 31/24

- (71) Prihlasovateľ: VITA-INVEST, S. A., Sant Joan Despi, ES;
(72) Pôvodca: Del Castillo Nieto Juan Carlos, Barcelona, ES;
Chaloux Freixa Maria, Barcelona, ES;
Huguet Clotet Joan, Sant Joan Despi, ES;
Mourelle Mancini Marisabel, Barcelona, ES;
De Ramon Amat Elisabet, Barcelona, ES;
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

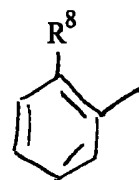
(54) Názov Estery odvodené od substituovaných fenylcyklohexylových zlúčenín

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R^1 je skupina vzorca (B), R^2 je hydroxylová skupina, R^3 je atóm vodíka alebo R^2 a R^3 spoločne tvoria dvojitzú väzbu, R^8 je hydroxylová skupina, skupina $-O-CO-N(CH_3)_2$ alebo skupina $NH-R^{11}$. Uvedené zlúčeniny sa používajú na prípravu liečiva na liečenie bolesti.



(I)



(B)



Estery odvozené od substituovaných fenylcyklohexylových zlúčenín

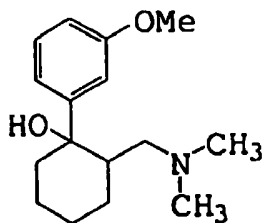
Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových esterov odvodených od substituovaných fenylcyklohexylových zlúčenín, ktoré sú odvodené od Tramadolu. Získané zlúčeniny majú lepšiu analgetickú aktivitu, nižšiu toxicitu a pôsobia dlhšie ako Tramadol.

Doterajší stav techniky

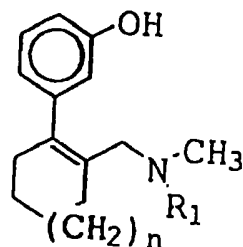
Liečba bolesti je v oblasti medicíny veľmi závažným problémom. Farmaceutické činidlá, ktoré sa používajú v súčasnej dobe pre liečenie bolesti, sa môžu primárne rozdeliť do dvoch veľkých skupín: opioídne zlúčeniny a nesteroidné protizápalové činidlá (NSAI). NSAI sú vhodné iba v prípade malej alebo strednej bolesti; závažná bolesť sa tradične liečia opioídnymi zlúčeninami. Tieto opioídne zlúčeniny ale majú niekoľko nežiadúcich vedľajších účinkov, ako je zápcha, dýchacie depresie, tolerancia a možnosť návyku.

US patent 3652589 popisuje typ analgetických zlúčenín so štruktúrou substituovaného cykloalkanolfenoléterov obsahujúcich bázickú aminoskupinu na cykloalkylovom kruhu. V tomto patente je zvlášť nárokováný (1R,2R alebo 1S,2S)-2-[(dimetylamino)-metyl]-1-(3-metoxifenyl)cyklohexanol, obecné známy ako Tramadol.

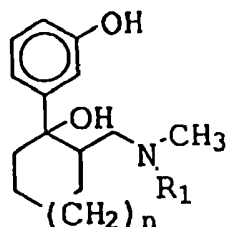


Tramadol

V Holandskom patente NL 6610022 sa popisuje rad zlúčenín odvodených od Tramadolu, v ktorých sa vyskytuje dehydratácia cykloalkanolového kruhu a zároveň demetylácia metoxylovej skupiny v polohe 3 fenylového kruhu.



Tento patent tiež popisuje zlúčeniny odvodené od zlúčenín uvedených v spomínanom US patente, v ktorých je metoxylová skupina v polohe 3 fenylového kruhu demetylovaná. Jedná sa teda o tieto zlúčeniny vzorca:



O-demetyltramadol patrí medzi tie zlúčeniny popísané v patente NL 6610022, u ktorých bolo popísané, že sa jedná o produkty metabolizácie Tramadolu (Von W. Lintz a kol. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 31 (II); 1932-43 (1981). Analgetická aktivita Tramadolu sa pričíta jeho (+) izoméru (Lars Poulsen a kol. *Clin. Pharmacol. Ther (St. Louis)* 1996, 60 (6), 636-644).



Nie sú ale uvedené žiadne údaje o klinickom použití metabolitu 0-demetyltramadolu.

V nedávnej dobe boli v patente EP 753506 popísané nové deriváty Tramadolu, ktoré sú 0-demetylsubstituované, halogénované v polohe 1- a/alebo substituované v polohe 3 cyklohexylovou skupinou.

Tramadol má opioídny agonistický účinok. Klinické skúsenosti s Tramadolom ale ukazujú, že z tohto dôvodu nie sú prítomné žiadne vedľajšie účinky typické pre agonistov opioíidov, ako je dýchacia depresia (W. Vogel a kol. *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28 (I), 183 (1978)), zápcha (I. Arend a kol. *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28 (1), 199 (1978)), tolerancia (L. Flohe a kol., *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28(I), 213 (1978)) a možná návykovosť (T. Yenagita a kol., *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28 (I), 158 (1998)). Boli nájdené niektoré vedľajšie účinky typické pre Tramadol, ku ktorým dochádza pri injekčnom nitrožilnom (i.v.) podávaní a jedná sa o návaly horúčavy a potenia.

Ďalšou nevýhodou spojenou s Tramadolom je jeho krátkodobý účinok (T. Matthiesen, T. Wohrmann, T.P. Coogan, H. Uragg, „The experimental toxicology of tramadol: an overview“, *Toxicology- Letters* 95, 63-71, (1998)).

Patent US-A-5733936 popisuje niektoré estery 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu obecného vzorca uvedeného v popisnej časti s analgetickou aktivitou a nízkou toxicitou.

Predmetom patentu US-A-5733936 je získanie esterov, fosfonátov, éterov, fenolov, karbonátov, karbamátov a tak ďalej, odvodených od 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu,



kedy tieto deriváty môžu byť substituované v polohe 5 cyklohexylovej skupiny (podľa významu R^2 a R^3 v patentových nárokoch) a tiež ich dehydroxylované, chlórované, fluorované analóga.

Ďalej, nakoľko patent US-A-5733936 popisuje niektoré estery 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu, žiadne príklady uvedené v patente US-A-5733936 sa netýkajú esteru 0-demetyltramadolu. Žiadne z týchto príkladov nezahrnujú zlúčeniny, ktoré obsahujú terciárnu hydroxylovú skupinu typickú pre 0-demetyltramadol. Najmä príklad 13, ktorý je najbližší prihláške vynálezu, obsahuje ester analógu 0-demetyltramadolu s acetylsalicylovou kyselinou a nie ester 0-demetyltramadolu. Preto patent US-A-5733936 neobsahuje ester 0-demetyltramadolu s charakteristickou hydroxylovou skupinou v polohe 1. Patent US-A-5733936 neobsahuje žiadne príklady esteru 0-demetyltramadolu. Tri ďalšie estery uvedené v príkladoch (príklady 14, 15 a 16) tiež neobsahujú hydroxylovú skupinu.

Preto nebolo možné predpokladať ani predpovedať údaje o stabilite a aktivite. Podľa predkladaného vynálezu bolo prostredníctvom zlúčenín vzorca I dosiahnuté prekvapivé účinku.

Na základe doterajšieho stavu techniky sú stále žiadúce zlúčeniny s analgetickou aktivitou podobnou alebo vyššou, ako Tramadol a s nižšou toxicitou a s dlhšou dobou pôsobenia.

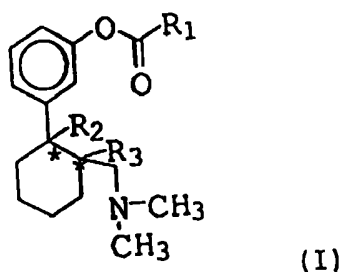
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka nových esterov 0-demetyltramadolu alebo jeho 1,2-dehydratovaného derivátu.

Ukázalo sa, že je analgetická aktivita týchto zlúčenín vyššia, ako u Tramadolu pri nižšej toxicite a dlhšej dobe pôsobenia pri orálnom podávaní (viď. obrázok 1).

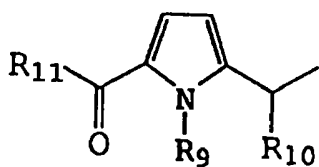
Predkladaný vynález najmä popisuje a nárokuje zlúčeniny vzorca I, ich soli a optické izoméry a tiež spôsob ich prípravy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú obecný vzorec I:

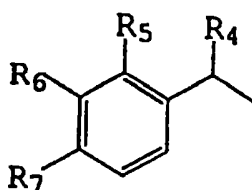


* naznačuje možnosť prítomnosti asymetrických uhlíkov

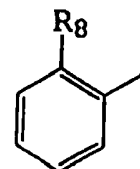
kde R₁ je:



A



B



alebo C

R₂ je hydroxylová skupina;

R₃ je atóm vodíka;

alebo R₂ a R₃ spoločne tvoria dvojité väzbu;

R₄ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka;

R₅ je atóm vodíka, aminoskupina, skupina NH-R₁₁ alebo skupina O- R₁₁;

R₆ je atóm vodíka, skupina CO- R₁₁, skupina O- R₁₁ alebo atóm halogénu;

R₇ je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, O-alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina alebo

R₆ a R₇ sú skupina -CH=CR₁₂-CR₁₃=CH-, tvoriaca popripade substituovaný kondenzovaný aromatický kruh;

R₈ je hydroxylová skupina, skupina -O-CO-N(CH₃)₂ alebo skupina NH- R₁₁ ;

R₉ a R₁₀ sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a sú buď rovnaké alebo rôzne,

alebo tvoria skupinu -CH₂-CH₂-;

R₁₁ je fenylová skupina; fenylová skupina popripade substituovaná 1 alebo viacej nasledujúcimi substituentmi: atóm halogénu (atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), nitroskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová

skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo aminoskupina;

R_{12} a R_{13} sú atóm vodíka alebo O-alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tieto skupiny sú rovnaké alebo rôzne.

Keď R_1 je A, s výhodou R_4 je metylová skupina alebo atóm vodíka, R_5 je aminoskupina, 2,5-dichlórfenylaminoskupina alebo atóm vodíka, R_6 je substituovaná CO-fenyllová skupina alebo atóm vodíka, R_7 je izobutylová skupina alebo atóm vodíka, alebo R_6 a R_7 tvoria substituovaný kondenzovaný aromatický kruh.

Výhodnejšie, keď R_1 je A, zlúčeninami sú:

-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionát

-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-cyklohexyl)-fenyl-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propionát

-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionát

-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propionát

Keď R_1 je B, s výhodou R_8 je hydroxylová skupina alebo skupina $-O-CO-N(CH_3)$. Výhodnejšie, keď R_1 je B, produktmi sú:

-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát

-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát

-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-dimetyl-
karbamoyloxybenzoát

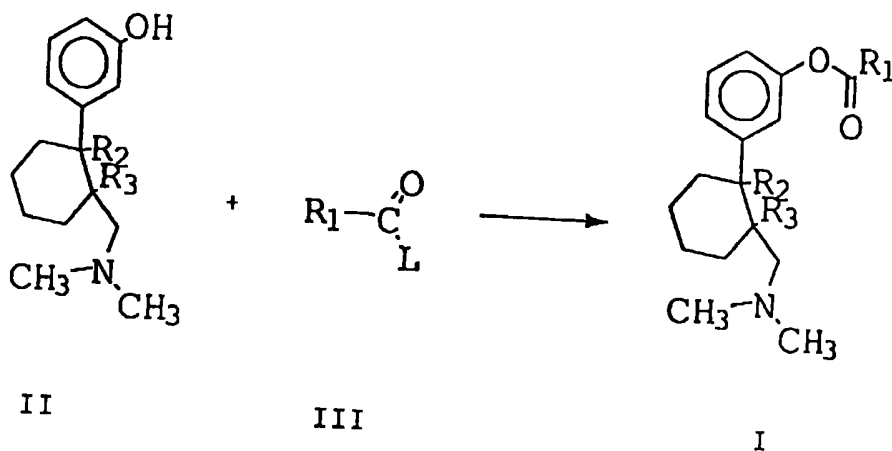
-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-dimetyl-
karbamoyloxybenzoát.

Keď R_1 je C, s výhodou R_9 je metylová skupina alebo atóm
vodíka alebo tvoria skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ - s R_{10} . Výhodnejšie, keď R_1
je C, produktmi sú:

-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-5-benzoyl-
2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylát

Popis spôsobov

Zlúčeniny obecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu
sa môžu získať pomocou obecného postupu, ktorý sa vyznačuje
tým, že sa reaguje zlúčenina vzorca II s odpovedajúcou
kyselinou alebo derivátom kyseliny vzorca III.





Kde R_1 , R_2 , R_3 majú vyššie definované významy a

L je hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina $O-R_{14}$ alebo skupina $-CO-R_{15}$,

kde R_{14} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, poprípade substituovaná fenylová skupina, a

R_{15} je alkylová skupina, fenylová skupina poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentmi alebo heterocyklická skupina poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentmi.

S výhodou je L hydroxylová skupina alebo atóm halogénu.

Reakcia sa prevádza v inertnom rozpúšťadle, s výhodou v dichlórmetáne, tetrahydrofuráne, a tak ďalej, pri teplote v rozmedzí -20 až 120 °C, s výhodou v rozmedzí 0 až 35 °C a s výhodou v prítomnosti činidla usnadňujúceho kondenzáciu, ako je karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid, a tak ďalej.

Zlúčeniny vzorca II sa získajú pomocou spôsobov popísaných v literatúre (NL 6610022 alebo Flick a kol. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* (1978), 28 (1), 107-113).

Popis farmakologických spôsobov

Test analgetickej aktivity

Farmakologická aktivita produktov podľa predkladaného vynálezu sa testuje *in vivo* na niekoľkých experimentálnych modeloch, ktoré sú známe pre testovanie bolesti u zvierat.

a) Spôsob horúcej platne

Použitý spôsob je popísaný v Eddy N.B. a Leimbach D. (J. Pharm. Exp. Ther. 107: 385-393, 1953). Analgetický účinok sa hodnotil pomocou analýzy správania zvierat na horúcom povrchu o teplote $55^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Použili sa samce Švajčiarskych myší o hmotnosti 20 až 25 g. Testované zlúčeniny sa podávali orálne alebo intraperitoneálne 1 hodinu alebo 30 minút pred začiatkom testu.

Spôsob spočíva v umiestnení zvierat na plátňu a ich držaním v plexisklovom valci o výške 25 cm a výške 21 cm. Určuje sa doba potrebná pre vyskočenie myši z horúceho povrchu. Zvieratá boli pred začiatkom testu vybrané tak, že tie, ktoré vydržali dlhšie, ako 10 sekúnd pred vyskočením, neboli zaradené do skupiny, ktorá mala byť liečená.

30 minút po podaní testovanej látky sa test zopakoval a znovu sa zaznamenal čas potrebný pre vyskočenie zvierat. Tie zvieratá, ktoré nevyskočili po 60 sekundách, boli odobraté z platne, aby sa zabránilo poraneniu a zaznamenala sa 100% ochrana.

Výsledky sú vyjadrené ako % vzrast doby potrebnej pre vyskočenie nasledujúcim spôsobom:

$$\text{Vzrast doby pre výskok} = \frac{(\text{doba pre výskok liečených} - \text{doba pre výskok na poč.})}{\text{doba pre výskok na počiatku}} \times 100$$

Aby sa určilo trvanie analgetického účinku orálne podaných látok, analgetická aktivita sa hodnotila na horúcej platni 1, 3, 6, 8, a 24 hodín po podávaní látky a tiež u kontrolnej skupiny, ktorá dostávala ako liečbu iba vehikulum. Odozva na začiatku sa hodnotila 30 a 5 minút pred podaním zlúčenín.

b) Určenie DL50 u zlúčenín

(EUDRA/S/87/011, Single Dose Toxicity, European Directive 75/318/EEC) (ICH S4, Toxicity Studies, single dose a repeated dose, CPMP vol III Feb. 87, Single dose toxicity)

Pre hodnotenie akútnej toxicity zlúčenín sa použili samce švajčiarskych myši z rovnakej dávky o hmotnosti 20 až 25 g.

Pred podávaním zlúčeniny boli zvieratá prinútené k pôstu 12 hodín za voľného prístupu k vode. Náhodne bolo vybrané niekoľko podskupín o 10 zvieratách a orálne sa im podávali zvyšujúce sa dávky zlúčenín pri jednom podávaní. Zvieratá sa potom pozorovala 14 dní za voľného prístupu ku krmivu a vode. Nakoniec sa určil počet mŕtvych zvierat v každej podskupine a vypočítala sa hodnota DL50 (1-2).

Popis obrázku

Obrázok 1 ukazuje analgetický účinok na horúcej platni u myši v zmysle času, vyjadreného ako percentuálny vzrast doby odozvy vzhľadom k dobe (v hodinách) uplynulej od podávania liečiva.

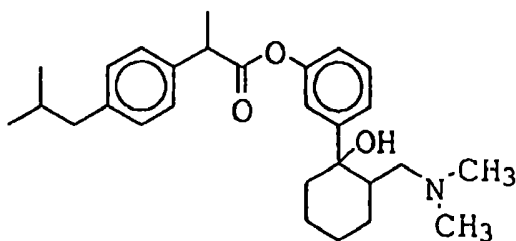
Tramadol je zobrazený sivo, pásikmi je zobrazená zlúčenina I z príkladu 6 a čierne zlúčenina z príkladu 1.

Príklady prevedenia vynálezu

1.1 Príklady syntézy

Príklad 1

Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionátu

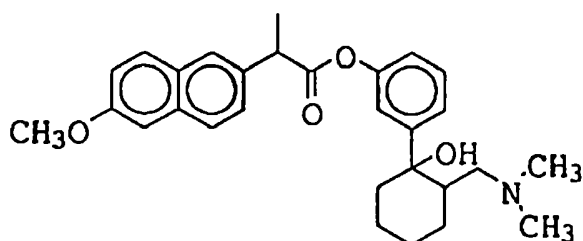


0,76 g (4,8 mmol) karbonyldimidazolu sa pridá k 1 g (4,8 mmol) (±)-Ibuprofenu v 60 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa ponechá 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa pridá 60% roztok 0,59 g (2,4 mmol) (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenolu dopredu podrobený reakcii s 0,1 g (2,5 mmol) hydridu sodného v minerálnom oleji. Reakčná zmes sa ponechá 16 hodín pri teplote miestnosti, potom sa zahustí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu a premyje dvakrát 50 ml roztoku hydroxidu sodného a potom 100 ml vody. Organická fáza sa vysuší a zahustí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle. Mobilná fáza dichlórmetán/etanol 98/2 až 96/4. Získa sa 0,65 g (výťažok 62%) čistého produktu vo forme bezfarebného oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (d, 6H); 1,20-2,20 [m, 21H včetně 1,6 (d, 3H) a 2,05 (s, 6H)]; 2,32-2,44 (dd, 1H); 2,47 (d, 2H); 3,92 (c, 1H); 6,78-6,86 (m, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,18 (s.a., 1H); 7,22-7,34 (m, 4H).

Príklad 2

Syntéza-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-esteru-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propiónovej kyseliny

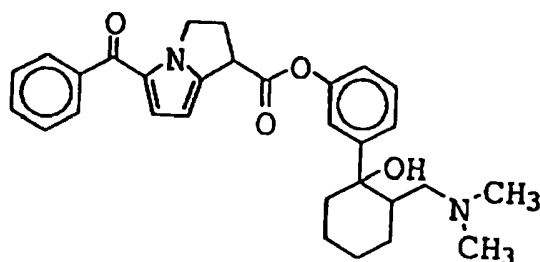


Postupom popísaným v príklade 1 za nahradenia (\pm)-Ibuprofénu (+)-6-metoxy- α -metyl-2-naftyloctovou kyselinou (Naproxén) sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja (výťažok 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20-2,20 [m, 20 H včetně 1,67 (d, 3H) a 2,06 (s, 6H)]; 2,35 (dd, 1H); 3,91 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,75-6,85 (m, 1H); 7,00 (s.a. 1H); 7,15-7,35 (m, 4H); 7,50 (dd, 1H); 7,70-7,80 (m, 3H).

Príklad 3

Syntéza-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-esteru-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ovej kyseliny

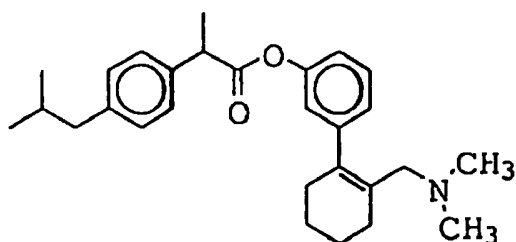


Postupom popísaným v príklade 1 za nahradenia (\pm)-Ibuprofenu (\pm) ketorolakom (5-benzoyl-1,2-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylová kyselina) sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20-2,20 (m, 17H); 2,40 (d.d, 1H); 2,80-3,10 (m, 2H); 4,28-4,72 (m, 3H); 6,26 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,90-6,98 (m, 1H); 7,30-7,60 (m, 6H); 7,78-7,88 (m, 2H).

Príklad 4

Syntéza-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenylesteru-2-(4-izobutylfenyl)propiónovej kyseliny



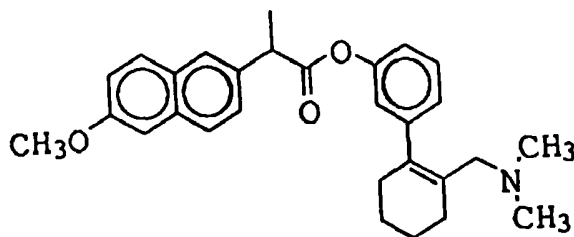
Postupom popísaným v príklade 1 za nahradenia (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenolu 3-(2-

dimetylaminometyl-1-cyklohex-1-enyl) fenolom sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (d, 6H); 1,60 (d, 3H); 1,62-1,98 (m, 4H); 2,02 (s, 6H); 2,10-2,25 (m, 4H); 2,45 (d, 2H); 2,70 (s.a., 2H); 3,92 (c, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,82-6,90 (m, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,20-7,32 (m, 3H).

Príklad 5

Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)fenylesteru-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)propiónovej kyseliny

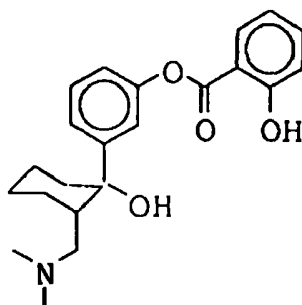


Postupom popísaným v príklade 1 za nahradenia (\pm)-Ibuprofenu (+)-6-metoxy- α -metyl-2-naftalénoctovou kyselinou (Naproxén) a (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenolu 3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)fenolom sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1,60-1,76 (m, 4H); 1,68 (d, 3H); 2,02 (s, 6H); 2,10-2,24 (m, 4H); 2,66 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,70 (d, 1H), 2,82-2,92 (m, 2H); 7,12-7,28 (m, 3H); 7,50 (dd, 1H); 7,70-7,78 (m, 3H).

Príklad 6

Syntéza-3-(2-Dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenyl- (RR-SS)-2-hydroxybenzoát

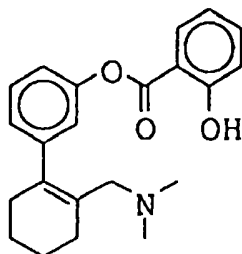


K roztoku 7,3 g (29,3 mmol) (RR-SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenolu a 2,6 g (32,5 mmol) pyridínu v 50 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pri teplote 0 °C pridá roztok 5,8 g (29,3 mmol) acetylsalicyloylchloridu v 50 ml dichlórmetánu. Zmes sa 10 hodín udržiava pri teplote 0°C a potom sa pridá 100 ml metanolu a 100 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa udržiava 4 dni pri teplote 25 °C. Potom sa metanol odparí a pH zmesi sa upraví na hodnotu 8,5 pomocou uhličitanu sodného. Zmes sa potom extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa vysušia bezvodným síranom horečnatým a odparia a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle, mobilná fáza dichlórmetán/metanol/hydroxid amónny 1000:30:3. Získa sa 1,7 g (16%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltého oleja.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,20-2,25 (m, 16H) včetne 2,11 (s, 6H); 2,44 (dd, 1H); 6,90-7,15 (m, 3H); 7,30-7,48 (m, 3H); 7,48-7,62 (m, 1H); 8,08 (dd, 1H); 10,55 (s, 1H, výmena s D₂O)

Príklad 7

3-(2-Dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát

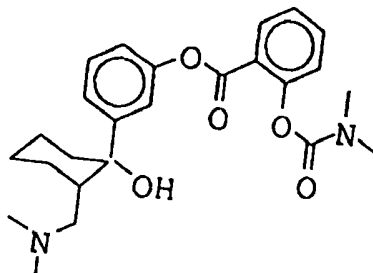


Vychádza sa z 3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)fenolu a postupuje sa podľa príkladu 6. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltého oleja.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,60-1,80 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,15-2,35 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 6,90-7,10 (m, 5H); 7,40 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,50 (sa, 1H, výmena s D₂O)

Príklad 8

-3-(2-Dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-(RR-SS)-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát

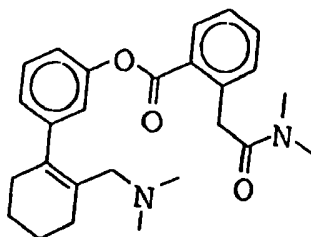


Roztok 1,82 g (8,0 mmol) 2-dimetylkarbamoyloxybenzoylchloridu v 25 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pri teplote 0 °C pridá k roztoku 1,9 g (7,7 mmol) (RR-SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenolu a 0,73 g (9,2 mmol) pyridínu v 50 ml dichlórmetánu. Zmes sa 10 hodín udržiava pri teplote 0°C, potom sa naleje do ľadovej vody, fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje 100 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa vysuší bezvodným síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle, mobilná fáza dichlórmetán/acetón 80:20. Získa sa 570 mg (výťažok 48%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oranžového oleja.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,30-1,90 (m, 9H); 2,05 (m, 1H); 2,10 (s, 6H); 2,45 (dd, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 7,00-7,10 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30-7,40 (m, 4H); 7,60 (t, 1H); 8,15 (d, 1H).

Príklad 9

-3-(2-Dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-dimetyl-karbamoyloxybenzoát.



Vychádza sa z 925 mg (4,0 mmol) 3-(2-dimetylaminometylcyklohex-1-enyl)fenolu a postupuje sa podľa

postupu popísaného v príklade 8. Získa sa 190 mg (výťažok 32%) zlúčeniny uvedené v názve vo forme žltého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,70 (m, 4H); 2,07 (s, 6H); 2,10-2,30 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,10 (s, 2H); 6,90 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30-7,45 (m, 2 H); 7,65 (t, 1H); 8,20 (d, 1H)

Príklady farmakologických výsledkov

Tabuľka 1 nižšie uvádza výsledky testov farmakologickej aktivity niekoľko zástupcov produktov podľa predkladaného vynálezu a Tramadolu. Výsledky sú vyjadrené ako percento predĺženého času odozvy v teste s horúcou platňou.

Tabuľka 2 uvádza hodnoty akútnej toxicity Tramadolu a zástupcov produktov podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú toxicitu nižšiu.

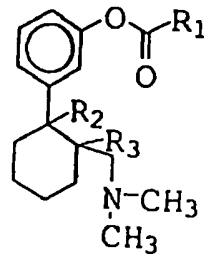
Tabuľka 1

Analgetická aktivita produktov u myši pri teste na horúcej platni

Produkt (15mg/kg, intraperitoneálne podávanie	Predĺženie času odozvy (%, n=20)
Tramadol	218 ± 98
Príklad 1	568 ± 100
Príklad 2	539 ± 50
Príklad 3	416 ± 146
Príklad 4	333 ± 134
Príklad 5	356 ± 151
Príklad 6	546 ± 63
Príklad 7	634 ± 42
Príklad 8	327 ± 65
Príklad 9	465 ± 13

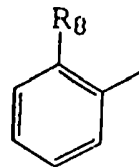
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina obecného vzorca I:



(I)

kde R_1 je :



B

R_2 je hydroxylová skupina;

R_3 je atóm vodíka;

alebo R_2 a R_3 spoločne tvoria dvojitú vazbu;

R_8 je hydroxylová skupina, skupina $-O-CO-N(CH_3)_2$ alebo skupina $NH-R_{11}$;

jej soli a optické izoméry.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej R_1 je hydroxylová skupina alebo skupina $-O-CO-N(CH_3)_2$.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorú tvoria:

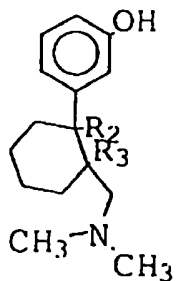
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát;

-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát;

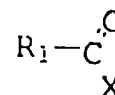
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát;

-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát.

4. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v zmysle ču i ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina vzorca II so zlúčeninou vzorca III:



II



III

kde

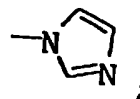
R je hydroxylová skupina,

R. je atóm vodíka,

alebo R a R. dokopy tvoria dvojité väzbu;

X je hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina O- R ,

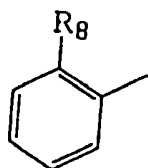
-CO- R₁₅, alebo skupina



R₁₁ je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, poprípade substituovaná fenylová skupina a

R₁₂ je alkylová skupina, fenylový kruh poprípade substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi alebo heterocyklický kruh poprípade substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi;

R je



B

4. R je hydroxylová skupina, skupina -O-CO-N(CH₃) alebo skupina NH- R₁₂ ;

v inertnom rozpúšťadle, pri teplote v rozmedzí -20°C až 120°C, v prítomnosti alebo neprítomnosti činidla podporujúceho kondenzáciu.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že uvedené inertné rozpúšťadlo je dichlórmetán alebo tetrahydrofurán.

6. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že uvedené činidlo podporujúce kondenzáciu je karbonyldiimidazol alebo dicyklohexylkarbodiimid.

7. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že uvedené rozmedzie teplôt 0°C až 35°C.

8. Použitie zlúčeniny obecného vzorca I podľa akéhokoľvek nároku 1 až 7 pre prípravu liečiva pre liečenie bolesti.

% predĺženie času odozvy

