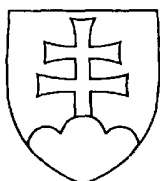


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 12 198.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 3. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/02723**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/072550**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1112-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

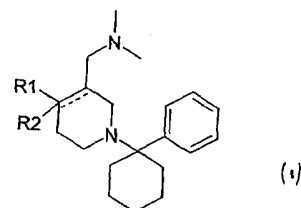
(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D211/48,
C07D211/52,
A61K 31/451**

- (71) Prihlasovateľ: **GRÜNENTHAL GmbH, Aachen, DE;**
(72) Pôvodca: **Sattlegger Michael, Dr., Bonn, DE;
Reissmüller Elke, Dr., Wuppertal, DE;**
(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Opísané sú substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny so všeobecným vzorcom (I), spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a použitie týchto látok na výrobu liečiv.



**SUBSTITUOVANÉ DIMETYL-[1-(1-FENYL-CYKLOHEXYL)-PIPERIDÍN-3-
YLMETYL]-AMÍNY, SPÔSOB ICH VÝROBY, LIEČIVÁ TIETO LÁTKY
OBSAHUJÚCE A ICH POUŽITIE**

Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínov, spôsobu ich výroby, liečiv tieto látky obsahujúcich a použitia týchto látok na výrobu liečiv.

Doterajší stav techniky

Bolesť patrí k základným symptómom v klinickej medicíne. V súčasnej dobe existuje celosvetová potreba účinnej terapie bolestivých stavov. Veľký dopyt po cieľovo orientovanom ošetrovaní chronických a nechronických bolestivých stavov, orientovanom na pacientov, pričom pod tým sa rozumie úspešné a k spokojnosti pacientov vedúce ošetrovanie, je dokumentovaný vo veľkom počte vedeckých prác, ktoré sa v poslednej dobe objavili v oblasti užívania analgetík, ako aj v oblasti základného výskumu pre nocicepciu. Tak sú napríklad známe z J. Med. Chem. 1981, 24, 496 - 499 a Arzneim. - Forsch./Drug Res. 44 (II), Nr. 10 (1994), 1141 - 1144 deriváty fencyklidínu s analgetickým účinkom.

Klasické opioidy, ako je napríklad morfium, sú pri terapii silných až veľmi silných bolestí účinné. Ako sprievodné javy však vykazujú okrem iného dýchacie potiaže, zvracanie, útlmové stavy, obstipáciu, ako aj vznik tolerancie.

Okrem toho sú pri neuropatických alebo incidentálnych bolestiach, aké sa vyskytujú často najmä u pacientov s nádormi, menej účinné.

Tramadolhydrochlorid – (1RS, 2RS)-2-[(dimetylamino)-metyl]-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexanol – má medzi centrálnymi analgetikami zvláštnu pozíciu, pretože táto účinná látka vyvoláva silné potlačenie bolesti,

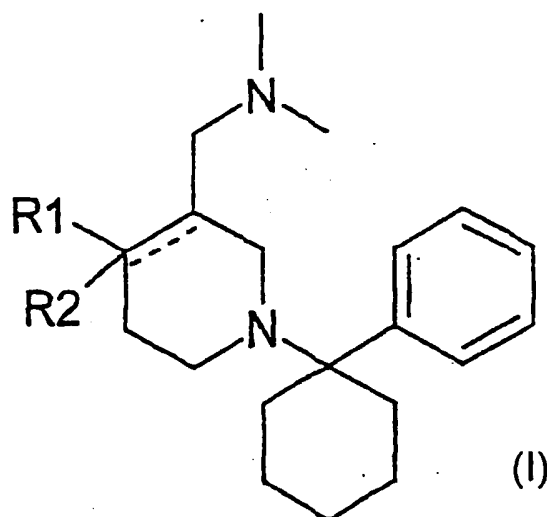
bez toho, aby by mala pre ópoidy známe vedľajšie účinky (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

Úlohou predloženého vynálezu je objavenie nových analgeticky účinných substancií, ktoré by boli vhodné na ošetrovanie silných bolestí, najmä na ošetrovanie chronických a neuropatických bolestí. Okrem toho by mali tieto účinné látky vykazovať ak je to možné málo vedľajších účinkov ópoidných analgetík, ako je napríklad nevoľnosť, zvracanie, závislosť, dýchacie potiaže a obštipácia.

Podstata vynálezu

Podľa predloženého vynálezu bola táto úloha vyriešená nájdením substituovaných dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínov, so všeobecným vzorcom I, pričom tieto zlúčeniny majú výborný analgetický účinok.

Predmetom predloženého vynálezu sú teda substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny, so všeobecným vzorcom I



v ktorom

R1 znamená vodíkový atóm, rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atómami, vinylovú skupinu, fenylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

benzylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

fenyletylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

naftylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou a

R2 znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu SMe, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo väzbu na dvojité väzbu,

a alebo ich enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

Výhodné sú najmä nasledujúce substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny:

3-dimetylaminometyl-4-metyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-etyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-4-vinyl-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

4-butyl-3-dimetylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-oktyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-(3-metoxi-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-(2-fluór-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

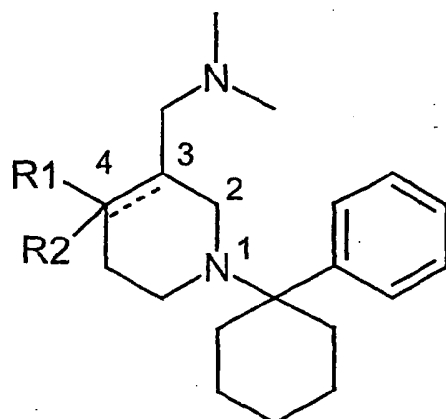
4-(3-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

4-benzyl-3-dimetylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-fenetyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-(3-hydroxy-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid.

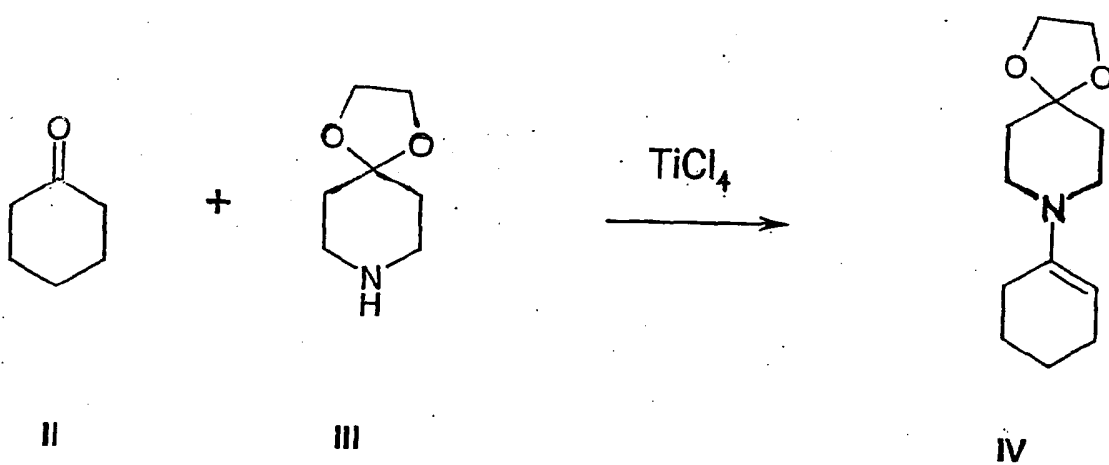
Ďalším predmetom predloženého vynálezu je spôsob výroby dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínov so všeobecným vzorcom I, ktoré môžu byť rôzne substituované R1 a R2. Keď je prítomné buď iba R1 alebo R2, nachádza sa dvojitá väzba v piperidínovom kruhu medzi polohou 3 a 4.



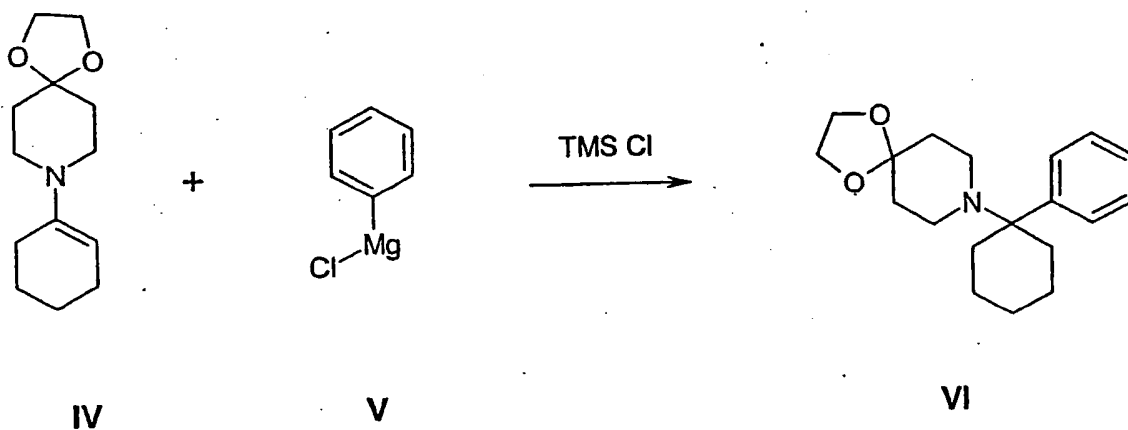
I

Výroba zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa uskutočňuje v nasledujúcich krokoch:

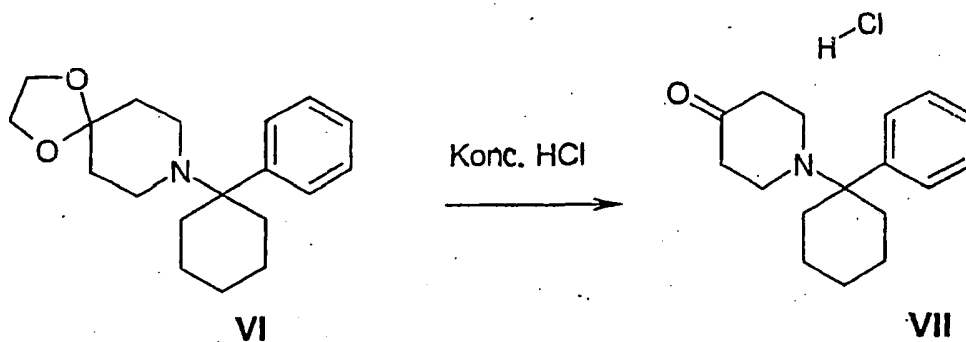
Z cyklohexanónu so vzorcom II a 1,4-dioxa-8-áza-spiro[4,5]dekánu so vzorcom III sa vytvorí enamín so vzorcom IV



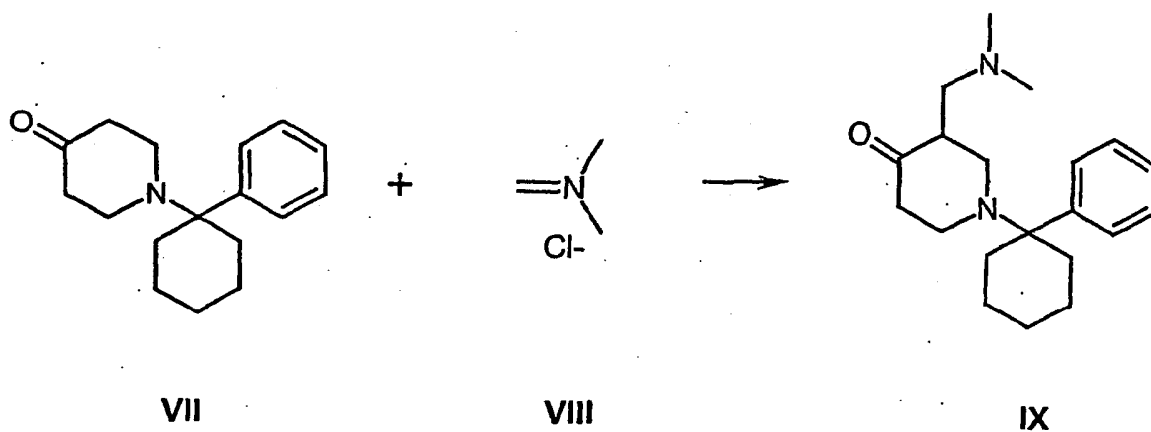
Enamín so vzorcom IV sa ďalej nechá priamo reagovať s fenylmagnéziumchloridom so vzorcom V na amín so vzorcom VI



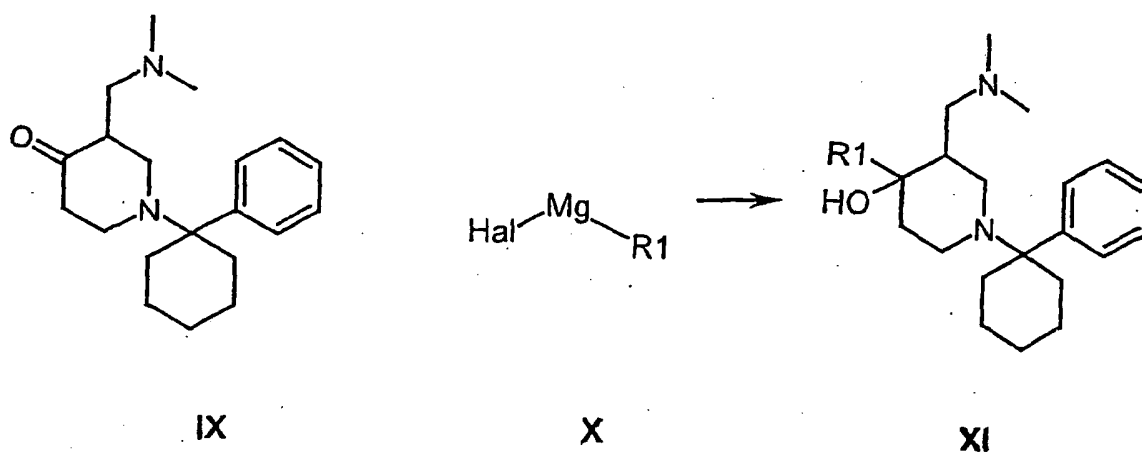
Amín so vzorcom VI sa v ďalšom kroku hydrolyzuje a vypadáva ako hydrochlorid VII.



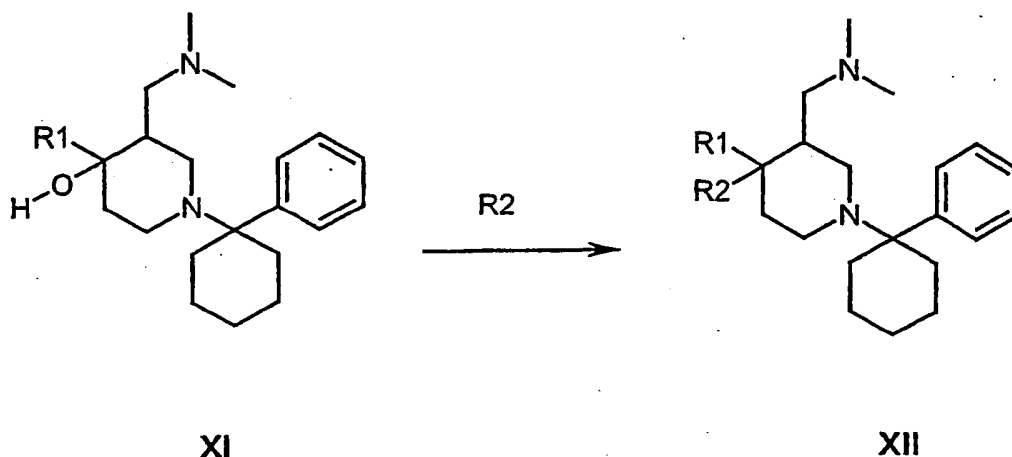
Tento hydrochlorid so vzorcom VII sa ďalej nechá reagovať s variantom Eschenmoserovej soli so vzorcom VIII na Mannichovu bázu so vzorcom IX



Potom sa uskutočňuje reakcia s Grignardovým činidlom na produkty so vzorcom XI



Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XI sa ďalej nechajú reagovať s množstvom reagensí, ktoré vnášajú vyššie uvedený zvyšok R2, najmä s halogénovanými uhľovodíkmi, étermi, esterami, močovinami, amidmi, karbonátmi a príbuznými zlúčeninami, na zlúčeniny so všeobecným vzorcom XII



Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa dajú za použitia fyziologicky prijateľných kyselín, ako je napríklad kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina mandľová, kyselina fumarová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina glutámová a/alebo kyselina asparagová, previesť známym spôsobom na svoje soli. Výhodne sa tvorba solí uskutočňuje v rozpúšťadle, napríklad dietyléteri, diizopropyléteri, alkylesteroch kyseliny octovej, acetóne a/alebo 2-butanóne. Na výrobu hydrochloridov je okrem toho vhodný trimetylchlórsilán v metyletylketóne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu so všeobecným vzorcom I sú toxikologicky neškodné, takže predstavujú vhodné farmaceuticky účinné látky.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú teda liečivá, ktoré obsahujú ako účinnú látku aspoň jeden substituovaný dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amín so všeobecným vzorcom I a/alebo jeho enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

Výhodne sú pri tom obsiahnuté zmesi enantiomérov účinnej látky v neekvimolárnom množstve, pričom jeden z enantiomérov má relatívny podiel 5 až 45 % hmotnostných, vzťahnuté na zmes.

Liečivá podľa predloženého vynálezu sú vhodné na ošetrovanie bolesti.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej použitie aspoň jedného substituovaného dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínu so všeobecným vzorcom I a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami na výrobu liečiva na ošetrovanie bolesti.

Na prípravu zodpovedajúcich farmaceutických prípravkov sa použijú okrem aspoň jedného substituovaného dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínu so všeobecným vzorcom I nosiče, plnidlá, rozpúšťadlá, zriedňovacie činidlá, farbivá a/alebo spojivá. Voľba pomocných látok, ako aj ich použité množstvá, závisia od toho, či sa má liečivo aplikovať orálne, intravenózne, intraperitoneálne, intradermálne, intramuskulárne, intranasálne, buccálne alebo miestne, napríklad na infekcie na kožu, sliznicu a do očí. Pre orálnu aplikáciu sú vhodné prípravky vo forme tabliet, dražé, kapslí, granulátov, kvapiek, štiav a sirupov, pre parenterálnu, topickú a inhalatívnu aplikáciu sú vhodné roztoky, suspenzie, ľahko rekonštituovateľné suché prípravky, ako aj spreje. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu so všeobecným vzorcom I v depote, v rozpustenej forme alebo v náplastiach, prípadne za prídavku prostriedkov podporujúcich penetráciu kožou, sú vhodné perkutánne aplikačné prípravky. Orálne alebo perkutánne aplikovateľné formy prípravkov môžu uvoľňovať zlúčeniny so všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu oneskorene.

Množstvo účinnej látky, aplikovanej u pacientov, kolísava v závislosti od hmotnosti pacienta, od aplikačnej formy, indikácie a ťažkosti ochorenia. Zvyčajne sa aplikuje 50 mg/kg až 500 mg/kg aspoň jedného dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínu so všeobecným vzorcom I.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecné poznámky

Nasledujúce príklady slúžia na bližšie objasnenie spôsobu podľa predloženého vynálezu, neobmedzujú sa však nijako všeobecnou myšlienkou vynálezu.

Výtlačky vyrobených zlúčenín nie sú nijako optimalizované.

Všetky teploty topenia sú nekorigované.

Ak nie je uvedené inak, používa sa petroléter s oblasťou teploty varu 50 až 70 °C.

Ako stacionárna fáza pre stĺpcovú chromatografiu sa používa silikagél Kieselgel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

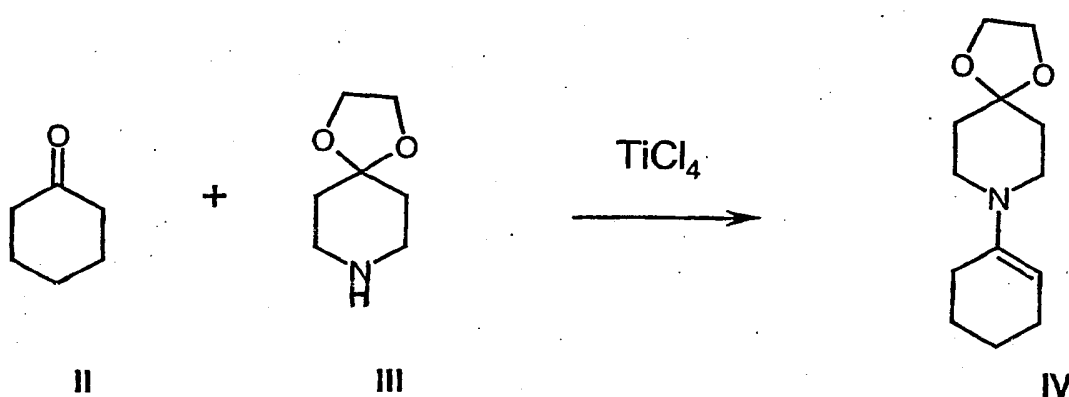
Skúšky chromatografií na tenkej vrstve sa uskutočňujú za pomoci hotových doštičiek HPTLC, Kieselgel 60 F 254, firmy E. Merck, Darmstadt.

Pomery miešania pohyblivej fázy pre všetky chromatografické skúšky sú uvádzané vždy ako objem/objem.

Príklad 1

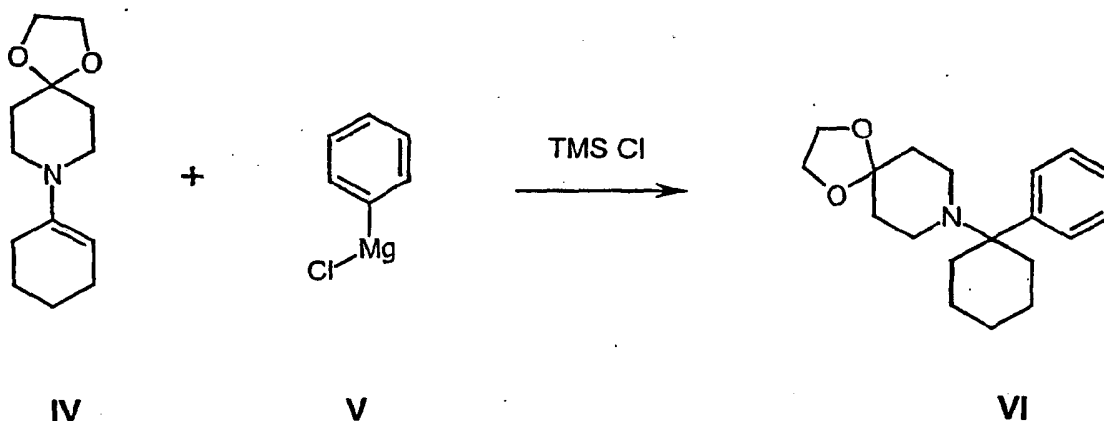
Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-metyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (1)

1. stupeň



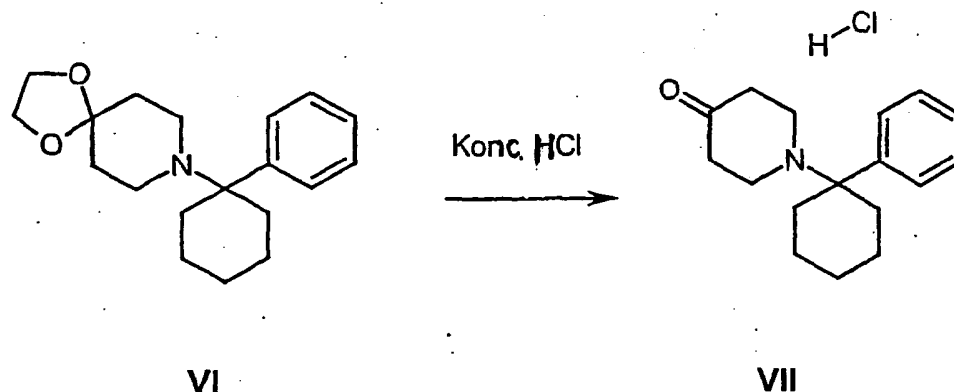
Na prípravu 8-cyklohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-áza-spiro-[4,5]dekánu so vzorcom IV sa rozpustí 54 ml (0,5 mol) cyklohexanónu s 200 ml (1,5 mol) 1,4-dioxa-8-áza-spiro[4,5]dekánu so vzorcom III v 0,5 l dietyléteru a roztok sa mieša po dobu 30 minút, na čo sa pri teplote 0 °C v priebehu 60 minút prikvapká 31 ml chloridu titaničitého v 0,5 l n-hexánu. Po ukončení prídavku sa vsádzka pomaly zahreje na teplotu 20 °C a mieša sa po dobu 24 hodín. Vzniknutá zrazenina sa odsaje a vypustí. Získaný filtrát sa zahustí a priamo sa nechá ďalej reagovať. Výťažok je 83 g (0,37 mol, 71 %).

2. stupeň



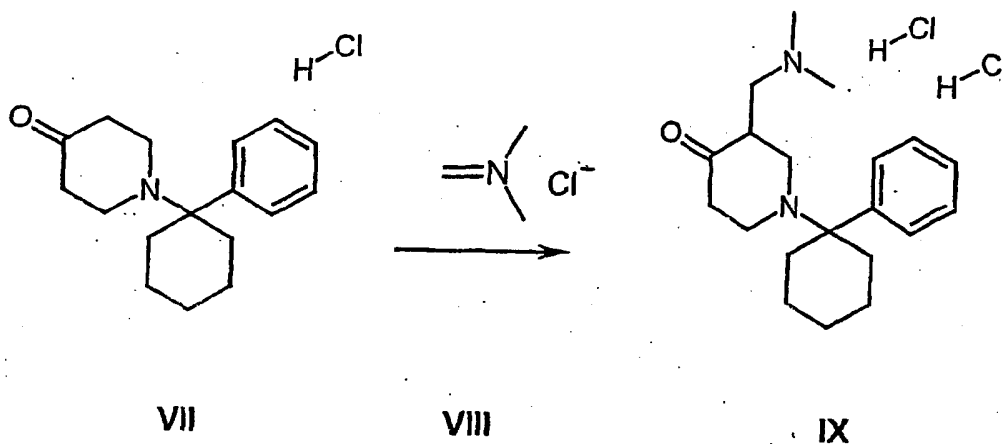
83 g (0,37 mol) 8-cyklohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-áza-spiro-[4,5]dekánu so vzorcom IV sa nechá reagovať s 200 ml 2M roztoku fenyilmagnéziumchloridu so vzorcom V. Na to sa predloží 52 ml trimetylchlórsilánu v 0,75 l metylénchloridu s 2 ml vody a prikvapkáva sa enamín so vzorcom IV, na čo sa za chladienia v ľadovom kúpeli pridáva Grignardovo činidlo a ďalej sa mieša po dobu 3 hodín. Hydrolyzuje sa potom 200 ml roztoku chloridu amónneho a vodná fáza sa extrahuje 0,5 l metylénchloridu. Získaný produkt so vzorcom IV sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle za použitia diizopropyléteru. Výťažok je 36 g (0,12 mol, 32 %).

3. stupeň



Amín so vzorcom VI sa v ďalšom kroku hydrolyzuje a vypadáva ako hydrochlorid so vzorcom VII. Na to sa 36 g (0,12 mol) zlúčeniny so vzorcom VI zmieša s 250 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 20 °C a zmes sa mieša po dobu 12 hodín. Potom sa roztokom amoniaku zalkalizuje a extrahuje sa dietyléterom. Voľná báza sa získa pomocou trimetylchlórsilánu ako hydrochlorid. Výťažok je 21 g (0,072 mol, 60 %).

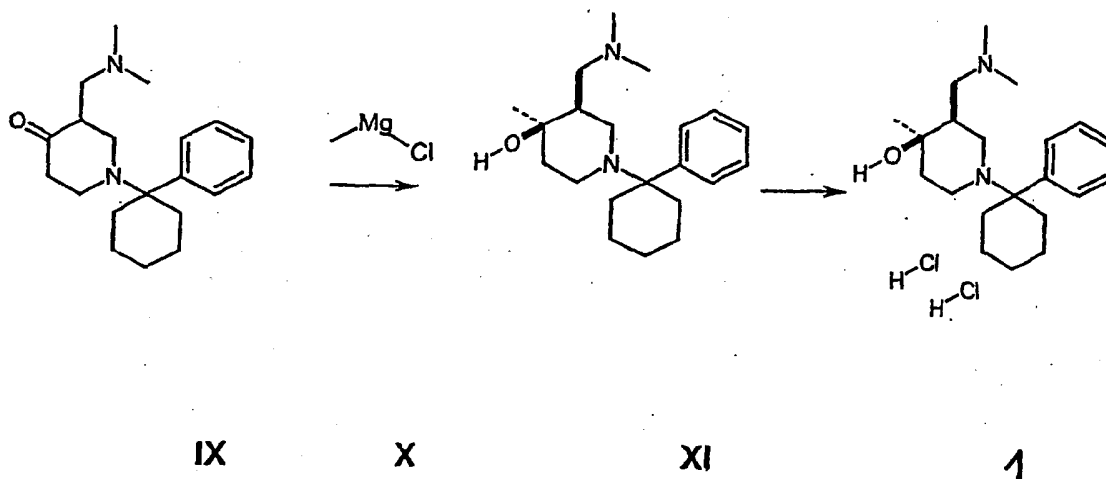
4. stupeň



Hydrochlorid so vzorcom VII sa nechá reagovať s variantom Eschenmoserovej soli so vzorcom VIII na Mannichovu bázu so vzorcom IX. Pri tom sa mieša 6,0 g (20 mmol) zlúčeniny so vzorcom VII s 2,1 g (22 mmol) zlúčeniny so vzorcom VIII v 50 ml vysušeného tetrahydrofuránu po dobu 48 hodín pri teplote 20 °C, na čo sa reakčná zmes vleje do bázického vodného roztoku amoniaku a voľná báza so vzorcom IX sa trikrát extrahuje 100 ml metylénchloridu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa rozpustí v 50 ml metyletylketónu a zmieša sa s 5 ml trimetylsilylchloridu. Získa sa takto 3,0 g (8 mmol, 40 %) zlúčeniny so vzorcom IX.

5. stupeň

Po prevedení hydrochloridu so vzorcom IX na voľnú bázu sa uskutoční reakcia zlúčeniny so vzorcom IX s metylmagnéziumchloridom so vzorcom X na zlúčeninu so vzorcom XI a po vyzrážaní ako hydrochlorid na zlúčeninu so vzorcom 1.



Na to sa 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX rozpustí v 2,5 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa na teplotu – 20 °C. Pod atmosférou ochranného plynu sa pridá 1,0 ml (2 mmol) 3M roztoku metylmagnéziumchloridu v tetrahydrofuráne a reakčná zmes sa mieša cez noc. Potom sa pre hydrolyzu

pridajú 2 ml roztoku chloridu amónneho a vodná fáza sa extrahuje dietyléterom. Po vyzrážaní ako dihydrochlorid je výtťažok zlúčeniny so vzorcom 1 0,2 g (0,3 mmol, 16 %). Teplota rozkladu zlúčeniny so vzorcom 1 je okolo 220 °C.

Príklad 2

Dihydrochlorid 3-dimetylaminometyl-4-etyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (2)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije etylmagnéziumchlorid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výtťažok zlúčeniny so vzorcom 2 21 mg (0,036 mmol, 2 %). Zlúčenina sa rozkladá od 190 °C.

Príklad 3

Dihydrochlorid 3-dimetylaminometyl-4-vinyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (3)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije vinylmagnéziumchlorid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výtťažok zlúčeniny so vzorcom 3 37 mg (0,09 mmol, 3 %). Zlúčenina sa rozkladá od 190 °C.

Príklad 4

Dihydrochlorid 4-butyl-3-dimetylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (4)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije butylmagnéziumchlorid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výtťažok zlúčeniny so všeobecným vzorcom 4 37 mg (0,09 mmol, 3%). Teplota topenia tejto zlúčeniny je 225 °C.

Príklad 5

Dihydrochlorid 4-oktyl-3-dimethylaminometyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (5)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije oktylmagnéziumchlorid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlučieniny so vzorcom IX je výtťažok zlučieniny so vzorcom 5 104 mg (0,22 mmol, 12 %).

Príklad 6

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(3-metoxy-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (6)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije 3-metoxy-fenylmagnéziumbromid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlučieniny so vzorcom IX je výtťažok zlučieniny so vzorcom 6 491 mg (1,07 mmol, 60 %). Teplota topenia tejto zlučieniny je 245 °C.

Príklad 7

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(2-fluoro-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (7)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije 2-fluoro-fenylmagnéziumjodid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlučieniny so vzorcom IX je výtťažok zlučieniny so vzorcom 7 267 mg (0,55 mmol, 31 %). Zlučenina sa rozkladá od 96 °C.

Príklad 8

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(3-chlóro-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (8)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije 3-chlóro-fenylmagnéziumjodid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výťažok zlúčeniny so vzorcom 8 177 mg (0,35 mmol, 19 %). Zlúčenina sa rozkladá od 96 °C.

Príklad 9

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(benzyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (9)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije benzylmagnéziumjodid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výťažok zlúčeniny so vzorcom 9 213 mg (0,48 mmol, 27 %).

Príklad 10

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(fenyletyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (10)

Predpis pre syntézu je opísaný v príklade 1. Namiesto metylmagnéziumchloridu sa tu použije fenylmagnéziumchlorid. Pri reakcii 0,57 g (1,8 mmol) zlúčeniny so vzorcom IX je výťažok zlúčeniny so vzorcom 10 255 mg (0,56 mmol, 31 %). Zlúčenina sa rozkladá od 234 °C.

Príklad 11

Dihydrochlorid 3-dimethylaminometyl-4-(3-hydroxy-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-olu (11)

Predpis pre syntézu je až do posledného kroku analogický ako je opísané v príklade 6, potom sa metyléter štiepi na fenol. Na to sa 0,5 g (1,2 mmol voľnej bázy zlúčeniny 6 rozpustí v 5 ml toluénu a pri teplote 0 °C a pod dusíkovou atmosférou sa zmieša s 10 ml roztoku dibutylalumíniumhydridu (1,5 M v toluéne). Po dvanásťhodinovom miešaní sa vsádzka hydrolyzuje pomocou 5 ml etylesteru kyseliny octovej a 5 ml etylalkoholu, rozpúšťadlo sa vo vákuu odstráni a získaný zvyšok sa rozpustí v metyletylketóne a zmieša sa s 1,0 ml trimetylsilylchloridu. Výťažok zlúčeniny 11 je 71 mg (0,15 mmol, 12 %). Táto zlúčenina má teplotu topenia v rozmedzí 245 až 248 °C.

Farmakologické skúšky

Skúška writhing-testom na myšiach

Analgetická účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa skúša fenylchinónom indukovaným writhing-testom na myšiach, modifikovaných podľa 9. C. Hendershota a J. Forsaitha, opísaným v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 až 240 (1959). Na to sa použijú samčekovia myši s hmotnosťou v rozmedzí 25 až 30 g. Skupiny vždy po 10 zvieratách dostanú pre dávku substancie 10 minút po intravenóznom podaní zlúčeniny podľa predloženého vynálezu pre myš 0,3 ml 0,02 % vodného roztoku fenylchinónu (fenylbenzochinón, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za prídavku 5 % etylalkoholu a udržiavania vo vodnom kúpeli pri teplote 45 °C), aplikované intraperitoneálne. Potom sa zvieratá umiestnia jednotlivito do pozorovacích klietok. Pomocou tlačítkového počítadla sa 5 až 20 minút po podaní fenylchinónu zisťuje počet bolestí indukovaných natáhovacích pohybov (writhing-reakcia = pretlačenie tela s vylúčením vedľajších extrémov). Ako kontrola sa používajú zvieratá, ktoré dostanú iba fyziologický roztok chloridu sodného s fenylchinónom.

Všetky substancie sa testujú v štandardných dávkach 10 mg/kg. Percentuálna inhibícia (% inhibície) writhing-reakcia substancií sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

$$\% \text{ inhibície} = 100 - \frac{\text{writhing-reakcia ošetrovaných zvierat}}{\text{writhing-reakcia kontrolných zvierat}} \cdot 100$$

Všetky skúmané zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazovali stredne silný až silný analgetický účinok.

Získané výsledky sú zahrnuté v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1

Skúška analgézie writhing-testom na myšiach

Príklad	inhibícia writhing-reakcie pri 10 mg/kg intravenózne
1	33
5	31
6	54
8	40
9	35
11	73

Formaldehydový test na myšiach

Pokusy pre stanovenie antinociceptívneho účinku zlúčenín 6 a 11 podľa predloženého vynálezu sa uskutočňujú pomocou formaldehydového testu na samcoch bielych myší (NMRI, 20 až 30 g).

Vo formaldehydovom teste sa rozlišuje prvá (skoršia) fáza (0 – 15 minút po formalínovej injekcii) a druhá (neskoršia) fáza (15 – 60 minút po formalínovej injekcii) (D. Dubuisson a kol., Pain, Vol. 4, str. 161 – 174 (1977)). Skoršia fáza predstavuje ako priama reakcia na formalínovú injekciu model pre akútnu bolesť, zatiaľ čo neskoršia fáza je považovaná ako model pre perzistujúcu (chronickú) bolesť (T. J. Coderre a kol., Pain, Vol. 52, str. 259 – 285 (1993)).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa skúšajú v druhej fáze formaldehydového testu, aby sa získali výpovede o účinkoch zlúčenín podľa predloženého vynálezu pri chronicko/zápalovej bolesti.

Jednorázovou subkutánnou formalínovou injekciou (20 μ l, 1% vodný roztok) do chrbtovej strany pravej zadnej tlapy sa u voľne pohyblivých pokusných zvierat indukuje nociceptívna reakcia, ktorá sa prejavuje zreteľným olizovaním a okusovaním zodpovedajúcej tlapy.

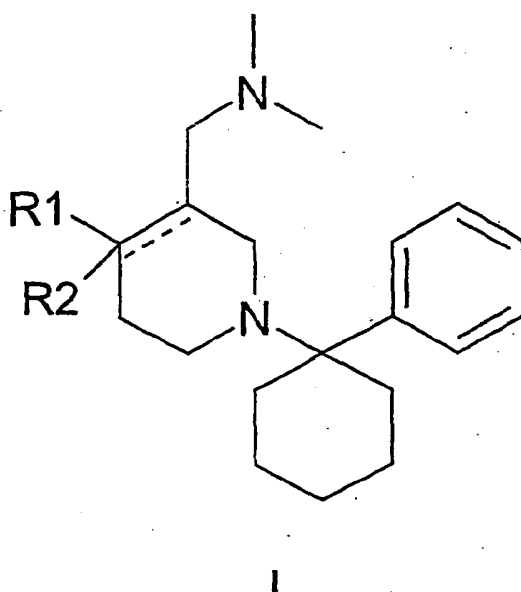
Pre časovú oblasť pokusu v druhej (neskoršej) fáze formaldehydového testu (21. až 24. min po aplikácii formalínu) sa kontinuálne zisťuje nociceptívna reakcia pozorovaním zvierat. Kvantifikácia reakcie na bolesť sa uskutočňuje sumarizáciou sekúnd, v ktorých zvieratá v časovej oblasti pokusu olizujú a okusujú zodpovedajúcu tlapu. Po injekcii zlúčenín, ktoré sú vo formaldehydovom teste antinociceptívne účinné, sú opísané reakcie zvierat redukované, eventuálne dokonca zrušené. V súlade s pokusmi, pri ktorých zvieratá dostali pred aplikáciou formalínu injekčne zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, bolo kontrolným zvieratám pred aplikáciou formalínu vstriednuté vehikulum, to znamená rozpúšťadlo. Na základe kvantifikácie reakcie na bolesť sa zisťuje účinok substancie vo formalínovom teste ako zmena v porovnaní s kontrolou v percentách. V závislosti od druhu aplikácie zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa volí doba aplikácie pred injekciou formalínu (intravenózne: 5 min).

Výsledky zvolených pokusov vo formaldehydovom teste na myšiach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 2.

Príklad	% inhibície proti kontrole 10 mg/kg i.v.
6	55
11	59

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované dimetyl-]1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny so všeobecným vzorcom I



v ktorom

- R1 znamená vodíkový atóm, rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atómami, vinylovú skupinu, fenylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

benzylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

fenyletylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou,

naftylovú skupinu, jeden alebo viackrát substituovanú priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atómami, atómom vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou SMe, hydroxyskupinou a/alebo trifluórmetylovou skupinou a

R2 znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu SMe, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo väzbu na dvojité väzbu,

a alebo ich enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

2. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R1 znamená nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami a R2 má významy uvedené v nároku 1.

3. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R1 znamená vinylovú skupinu a R2 má významy uvedené v nároku 1.

4. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R1 znamená fenylovú skupinu, substituovanú fluórom, chlóróm, hydroxyskupinou alebo metoxyskupinou a R2 má významy uvedené v nároku 1.

5. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R1 znamená benzylovú skupinu a R2 má významy uvedené v nároku 1.

6. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R1 znamená fenyletylovú skupinu a R2 má významy uvedené v nároku 1.

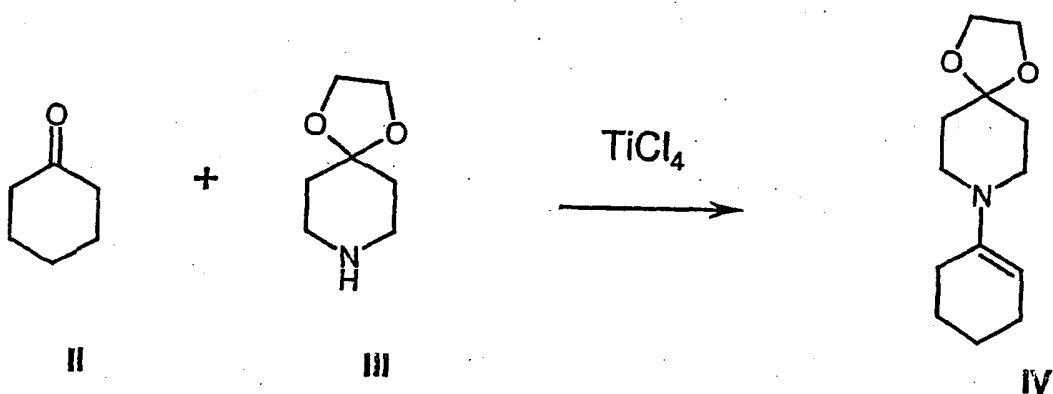
7. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, v ktorom R2 znamená hydroxyskupinu a R1 má významy uvedené v nároku 1.

8. Substituované dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, ktorými sú:

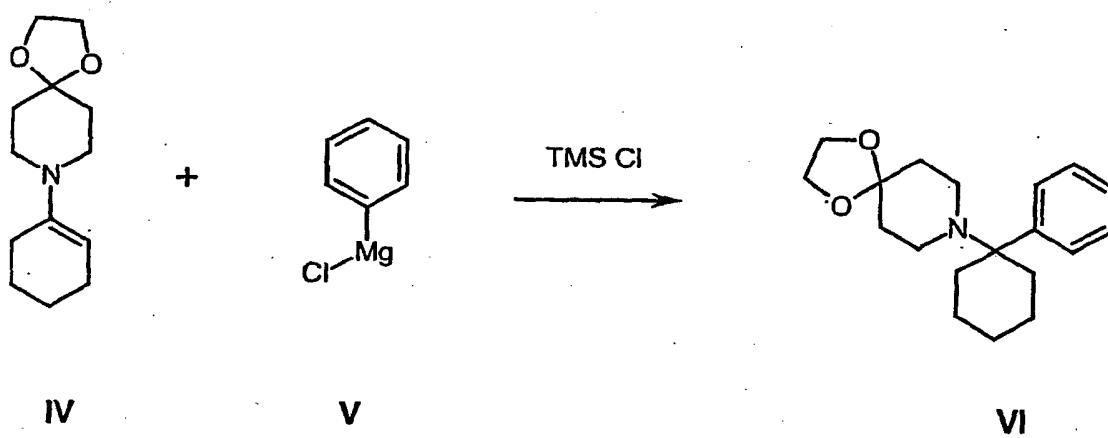
I3-dimethylaminometyl-4-metyl-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol alebo zodpovedajúci dihydrochlorid,

3-dimetylaminometyl-4-(3-hydroxy-fenyl)-1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-4-ol
alebo zodpovedajúci dihydrochlorid.

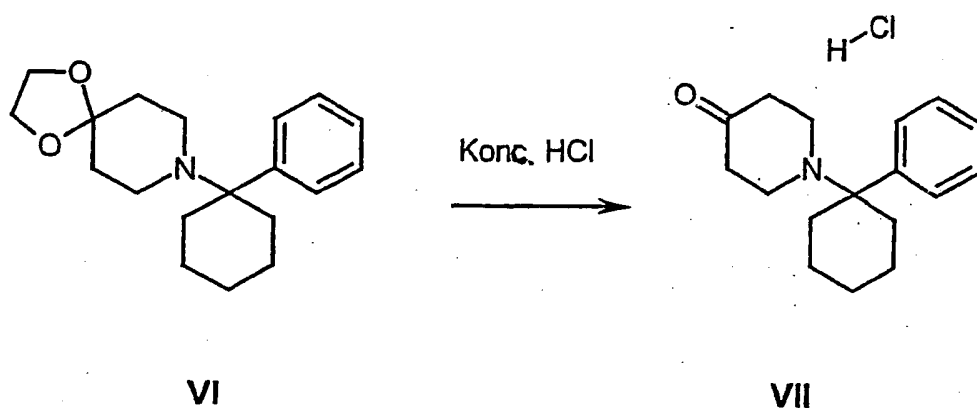
32177/П



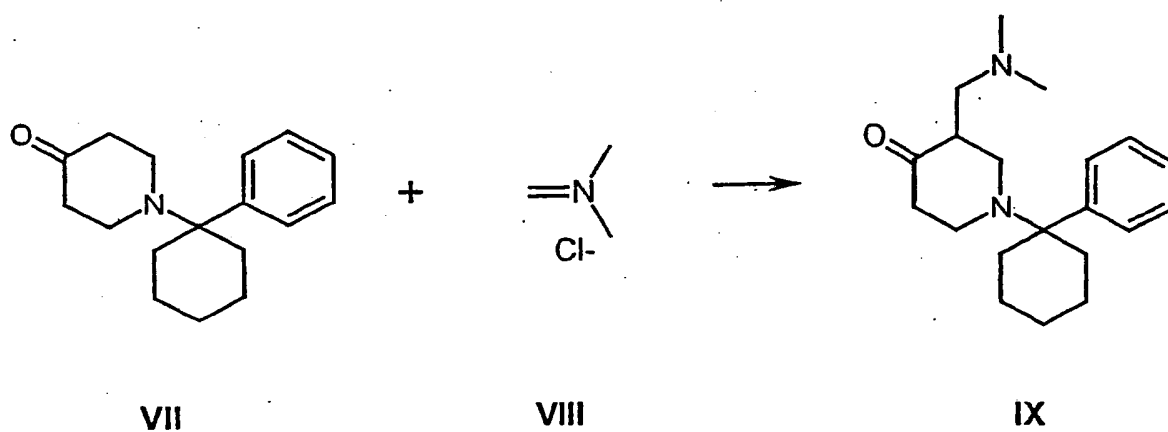
tento sa ďalej nechá reagovať s fenylmagnéziumpchloridom so vzorcom V za prítomnosti trimetylchlórsilánu na amín so vzorcom VI.



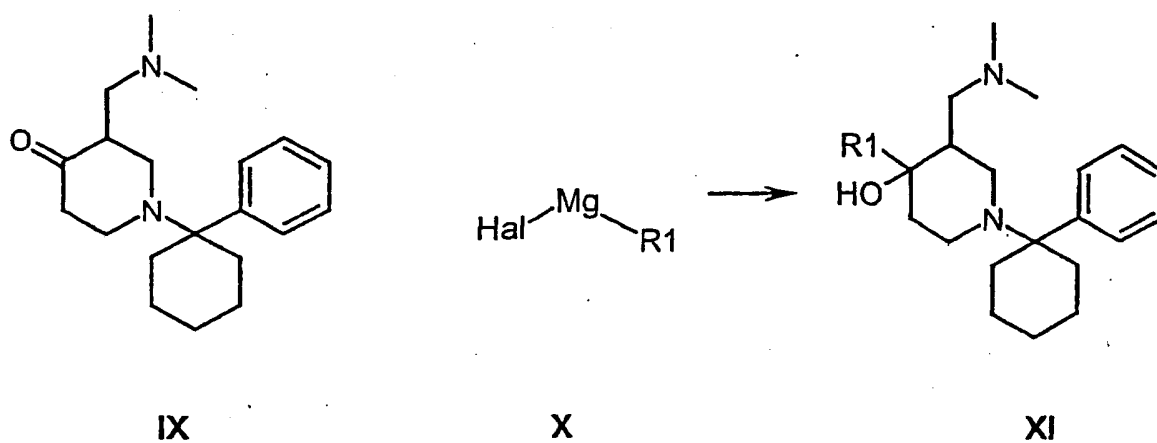
potom sa získaný amín so vzorcom VI hydrolyzuje a vypadáva ako hydrochlorid so vzorcom VII



tento hydrochlorid sa nechá reagovať s variantom Eschenmoserovej soli so vzorcom VIII na Mannichovu bázu so vzorcom IX

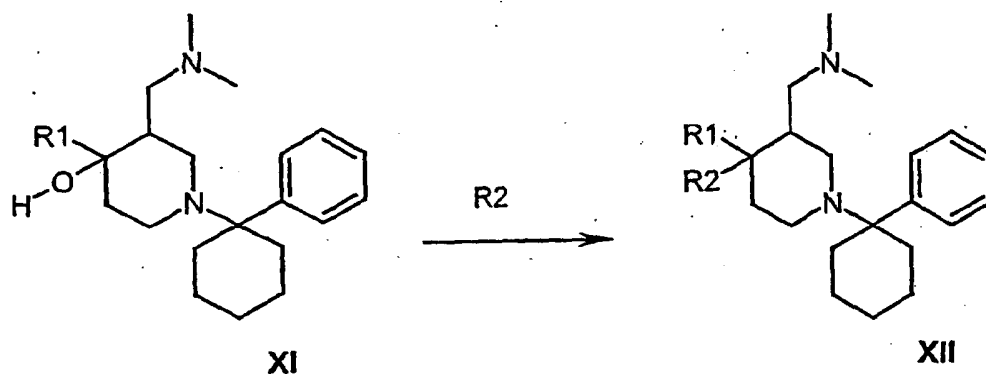


na čo sa uskutoční reakcia voľnej bázy so vzorcom IX s Grignardovým činidlom so vzorcom X, ktoré má zvyšok R1, na zlúčeniny so vzorcom XI

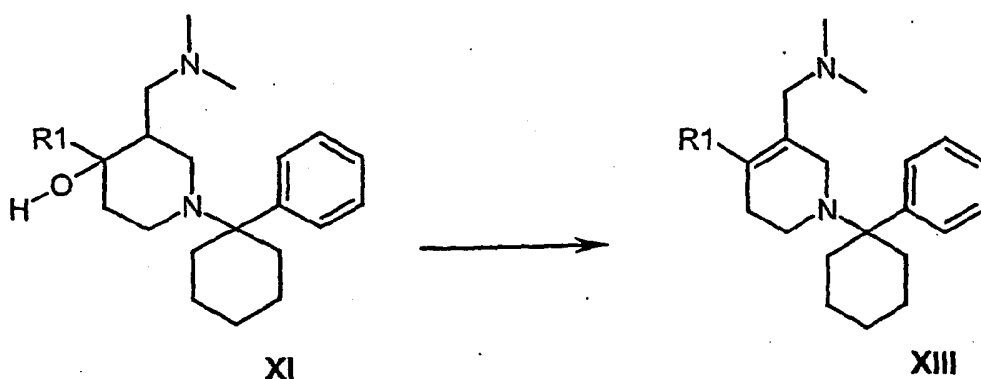


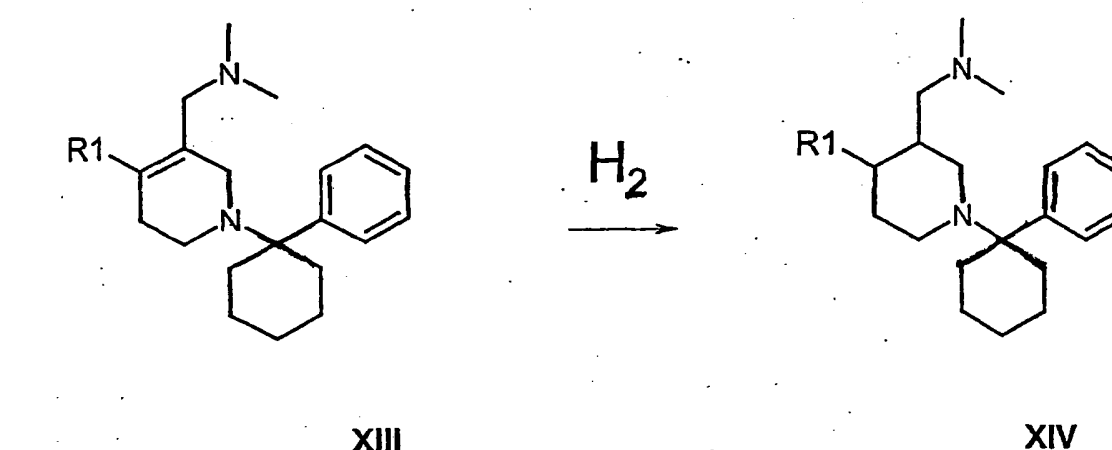
ktoré sa pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami, pričom

- zlúčeniny so vzorcom XII sa získajú tak, že sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom XI ďalej nechajú reagovať s reagentami, ktoré nahradia hydroxyskupinu v polohe 4 zlúčenín so vzorcom XI za vyššie uvedený zvyšok R2, okrem hydroxyskupiny, najmä s halogénovanými uhlíkmi, étermi, esterami, močovinami, amidmi, karbonátmi a príbuznými zlúčeninami



- a zlúčeniny so vzorcom XIII sa získajú tak, že sa zlúčeniny so vzorcom XI dehydratujú





10. Liečivo obsahujúce ako účinnú látku aspoň jeden substituovaný dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amín so všeobecným vzorcom I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.
11. Liečivo podľa nároku 10, obsahujúce ako účinnú látku zmes enantiomérov substituovaného dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínu so všeobecným vzorcom I podľa nároku 1, pričom oba enantioméry sa nenachádzajú v ekvimolárnych množstvách.
12. Liečivo podľa nároku 11, pričom jeden z enantiomérov má relatívny podiel 5 až 45 % hmotnostných, vzťahnuté na zmes enantiomérov.
13. Liečivo podľa niektorého z nárokov 10 až 12 na ošetrovanie bolestí.

14. Použitie aspoň jedného substituovaného dimetyl-[1-(1-fenyl-cyklohexyl)-piperidín-3-ylmetyl]-amínu so všeobecným vzorcom I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami na výrobu liečiv na ošetrovanie bolesti.