

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2003-88**
 (22) Přihlášeno: **06.07.2001**
 (30) Právo přednosti: **10.07.2000 DE 10033459**
 (40) Zveřejněno: **16.04.2003**
 (**Věstník č. 4/2003**)
 (47) Uděleno: **07.10.2009**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.11.2009**
 (**Věstník č. 46/2009**)
 (86) PCT číslo: **PCT/EP2001/007750**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/008218**

(11) Číslo dokumentu:

301 135

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

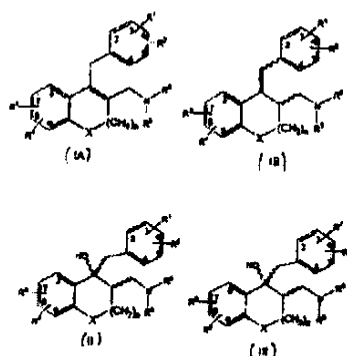
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 313/08 (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01)
C07D 337/08 (2006.01)
C07C 211/31 (2006.01)
C07D 311/22 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 13/06 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
 JP 61-130287 A; US 6 013 809 A; US 6 022 895 A; US 3 956 391 A.

- (73) Majitel patentu:
 GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE
 (72) Původce:
 Zimmer Oswald Karl, Würselen, DE
 Kögel Babette-Yvonne, Langerwehe-Hamich, DE
 Strassburger Wolfgang Werner Alfred, Würselen, DE
 (74) Zástupce:
 JUDr. Miloš Všecká, Hálkova 2, Praha 2, 12000

- (54) Název vynálezu:
**Cyklické substituované
 aminomethylsloučeniny, způsob jejich výroby,
 léčiva tyto sloučeniny obsahující a jejich použití**

- (57) Anotace:
 Cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecných vzorců IA a IB, ve kterých mají substituenty významy uvedené v popisné části, způsoby jejich výroby, meziprodukty vzorců II a III, léčiva, která obsahují alespoň jednu cyklickou substituovanou aminomethylsloučeninu, použití cyklických substituovaných aminomethylsloučenin pro výrobu léčiv k léčení bolesti, močové inkontinence, svědění, ušního tinitu a/nebo průjmu, jakož i farmaceutické přípravky tyto sloučeniny obsahující.



CZ 301135 B6

Cyklické substituované aminomethylsloučeniny, způsob jejich výroby, léčiva tyto sloučeniny obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká cyklických substituovaných aminomethylsloučenin, způsobu jejich výroby, meziproductů tohoto způsobu, léčiv která obsahují alespoň jednu cyklickou substituovanou aminomethylsloučeninu, použití cyklických substituovaných aminomethylsloučenin pro výrobu
10 léčiv k léčení bolesti, močové inkontinence, svědění, tinitu a/nebo průjmů, jakož i farmaceutických přípravků tyto sloučeniny obsahujících.

Dosavadní stav techniky

15 Léčení chronických a nechronických bolestivých stavů má v medicíně velký význam. Existuje celosvětová potřeba účinná terapie pro cílené, pro pacienta uzpůsobené léčení chronických a nechronických bolestivých stavů, čímž se rozumí pro pacienta úspěšné a uspokojivé léčení bolesti.

20 Klasické opiáty jako morfin jsou při terapii silných až nejsilnějších bolestí dobře účinné. Jejich použití však je limitováno známými vedlejšími účinky, jako jsou např. dušnost, zvracení, návyk, zácpa a vznik tolerance. Kromě toho jsou při neuropatických nebo incidentních bolestech, kterými trpí zejména pacienti s nádory, méně účinné.

25 Opiáty vyvíjejí svůj analgetický účinek prostřednictvím své vazby na membránové receptory, které patří k rodině takzvaných G-protein vázaných receptorů. Biochemické a farmakologické charakteristiky například μ , κ - a δ -podtypů těchto receptorů vzbuzují naději, že pro opiáty specifického podtypu mohou mít jiný profil účinků a vedlejších účinků než klasické opiáty jako např.
30 morfin. Morfin se selektivně váže na takzvané μ -receptory. Kromě toho jsou známy sloučeniny antinociceptivním potenciálem, které se málo nebo vůbec nevážou na μ -receptory a jejichž analgetický účinek je zprostředkován výlučně nebo převážně přes δ -receptory.

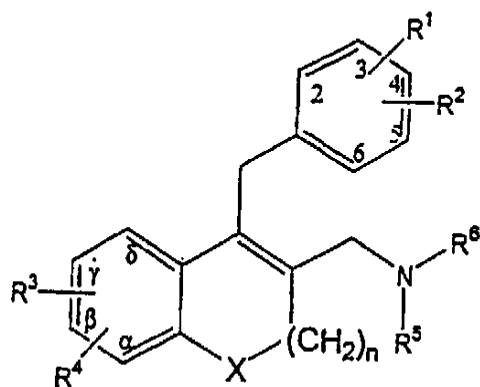
35 Tak například DE 197 55 480 A1 popisuje substituované heterocyklické benzocykloalkeny, jejichž analgetický účinek je do značné míry nebo výlučně zprostředkován δ -receptory. Substituované aminosloučeniny s odpovídajícím biologickým účinkem jsou známy z DE 198 05 370 A1.

Podstata vynálezu

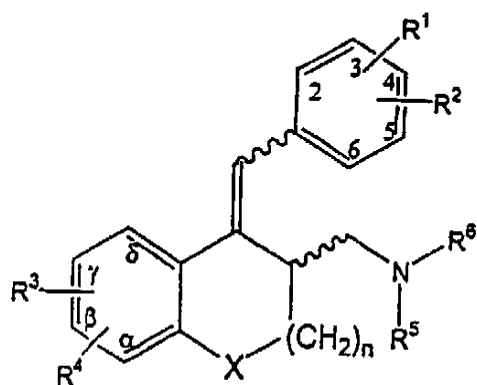
40 Vynález je založen na úkolu poskytnout analgeticky účinné sloučeniny, vhodné také pro terapii chronických a neuropatických bolestí. Kromě toho tyto látky mají být pokud možno bez vedlejších účinků, které obvykle nastávají při použití opiátů s afinitou vůči (μ -receptorů, jako například nevolnost, zvracení, závislost, dušnost nebo zácpa.

45 Tento úkol je řešen cyklickými substituovanými aminomethylsloučeninami obecného vzorce IA a/nebo IB, které nevykazují žádnou nebo jen malou afinitu k μ -receptorům a kromě toho překvapivě účinkují analgeticky in-vivo, ačkoliv in-vitro nevykazují specifický účinek na δ -receptory opiátů.

50 Sloučeniny podle vynálezu jsou cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB



(IA),



(IB)

kde

5 R^1 znamená H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

R^2 znamená H, F, Cl, CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

10 R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, O-aryl, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

15 R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě CH₃, C₂₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, CH₂-(C₃₋₇-cykloalkyl) aryl, (C₁₋₆-alkyl)aryl, heterocyklyl nebo (C₁₋₆-alkyl)heterocyklyl,

přičemž

20 aryl je zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, p-toluy, p-methoxyfenyl, xylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované a

25 heterocyklyl značí pěti-, šesti- nebo sedmičlenný cyklický organický zbytek, obsahující alespoň 1, popř. také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, zvolených ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, přičemž heteroatomy jsou stejné nebo různé a cyklický zbytek může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, nesubstituovaný nebo jednou nebo vícekrát substituovaný,

30 přičemž pod pojmem jednou nebo vícekrát substituovaný u výše uvedených zbytků se rozumí jednoduchá nebo vícenásobná, například dvoj-, troj- nebo čtyřnásobná, substituce jednoho nebo více vodíkových atomů kruhového systému pomocí F, Cl, J, NH₂, SH, OH, CF₃, NO₂, SO₃H, C(O)OH, =O nebo =S, nesubstituovaného C₁₋₆-alkanylu, C₂₋₆-alkenylu, C₂₋₆-alkynylu, O-C₁₋₆-alkylu, -C(O)O-C₁₋₆-alkylu, -C₁₋₆-alkyl-C(O)O-C₁₋₆-alkylu, nesubstituovaného fenylu, benzylu, naftylu nebo heterocyklylu na jednom, popřípadě více atomech,

35 X znamená CH₂, O, S, SO nebo SO₂,

n je 0, 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená CH₂, a 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená O, S, SO nebo SO₂,

40 a konfigurace exocyklických dvojných vazeb ve sloučeninách obecného vzorce IB je E nebo Z, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny podle vynálezu nevykazují žádnou nebo jen malou afinitu k μ -receptorům, aniž by přitom vykazovaly specifický účinek na δ -receptory. Dosud není objasněno, jakým způsobem a prostřednictvím kterého podtypu receptorů opiátů sloučeniny podle vynálezu zprostředkují svůj analgetický účinek.

Výraz „C₂₋₆-alkyl“ zahrnuje ve smyslu vynálezu acyklické nasycené nebo nenasycené uhlovodíkové zbytky, které mohou být rozvětvené nebo s přímým řetězcem, nesubstituované nebo jednou nebo vícenásobně substituované, se 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku, tzn. C₂₋₆-alkanyly, C₂₋₆-alkenyly a C₂₋₆-alkinyly. Výhodný je C₂₋₆-alkyl ze skupiny zahrnující ethyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 2-hexyl; ethylenyl (vinyl), ethinyl, propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), propinyl ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), butenyl, butinyl, pentenyl, pentinyl, hexenyl a hexinyl.

Výraz „C₃₋₇-cykloalkyl“ znamená pro účely vynálezu cyklické uhlovodíky se 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, které mohou být nasycené nebo nenasycené, nesubstituované nebo jednou nebo vícenásobně substituované. Výhodný je C₃₋₇-cykloalkyl zvolený ze skupiny obsahující cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentenyl, cyklohexenyl a cykloheptan.

Výraz „aryl“ znamená ve smyslu vynálezu mj. fenyl, naftyl nebo antracenyl. Arylové zbytky mohou být také kondenzovány s dalším nasyceným, (částečně) nenasyceným nebo aromatickým kruhovým systémem. Každý arylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo vícenásobně substituovaný, přičemž arylové substituenty mohou být v libovolné poloze arylu. S výhodou je aryl zvolen ze skupiny, která obsahuje fenyl, p-tolyl, p-methoxyfenyl, xylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl. Výhodné substituenty jsou OH, F, Cl, Br, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₃₋₇-cykloalkyl, O-CH₂-C₃₋₇-cykloalkyl, heterocyklyl, fenyl, naftyl.

Výraz „heterocyklyl“ představuje 5-, 6-, nebo 7-členný cyklický organický zbytek, který obsahuje alespoň 1, popř. také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, přičemž heteroatomy jsou stejné nebo různé a cyklický zbytek může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, nesubstituovaný nebo jednou nebo vícenásobně substituovaný. Heterocyklus může být také částí bi- nebo polycyklického systému. Výhodné heteroatomy jsou dusík, kyslík a síra. Je výhodné, jestliže je heterocyklyl zvolen ze skupiny obsahující pyrolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, indolyl, indazolyl, purinyl, pyrimidinyl, indolizinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolinyl, karbazolyl, fenazinyl, fenothiazinyl, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl a morfolinyl, přičemž vazba na atom dusíku, arylový kruh nebo kruhy, fenylový kruh nebo aromatický kruh sloučeniny obecného vzorce IA a IB podle vynálezu může vycházet přes kterýkoliv člen kruhu heterocyklylového zbytku.

Výrazy „C₁₋₆-alkylaryl“ resp. „C₁₋₆-alkylheterocyklyl“ pro účely vynálezu znamenají, že C₁₋₆-alkyl, aryl a heterocyklyl mají výše definovaný význam a jsou vázány na aromatický kruh resp. atom dusíku aminomethylového zbytku sloučeniny vzorce IA a/nebo IB přes C₁₋₆-alkylovou skupinu.

V souvislosti s „alkylem“, „alkanylem“, „alkenylem“ a „alkinylem“ se pod pojmem „substituovaný“ rozumí ve smyslu vynálezu substituce atomu vodíku skupinou F, Cl, Br, I, NH₂, SH nebo OH, přičemž vícenásobně substituovanými zbytky se rozumí takové zbytky, které jsou na různých nebo také stejných atomech vícenásobně, např. dvojnásobně nebo trojnásobně, substituovány, například trojnásobně na téže atomu C jako v případě CF₃ nebo -CH₂CF₃ nebo na různých místech jako v případě -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Je možná vícenásobná substituce stejnými nebo různými substituenty.

Výrazem „jednou nebo vícenásobně substituovaný“ se, pokud jde o „aryl“, „alkylaryl“, „heterocyklyl“, „alkylheterocyklyl“ a „cykloalkyl“ nebo „CH₂-(C₃₋₇-cykloalkyl)“, rozumí ve smyslu

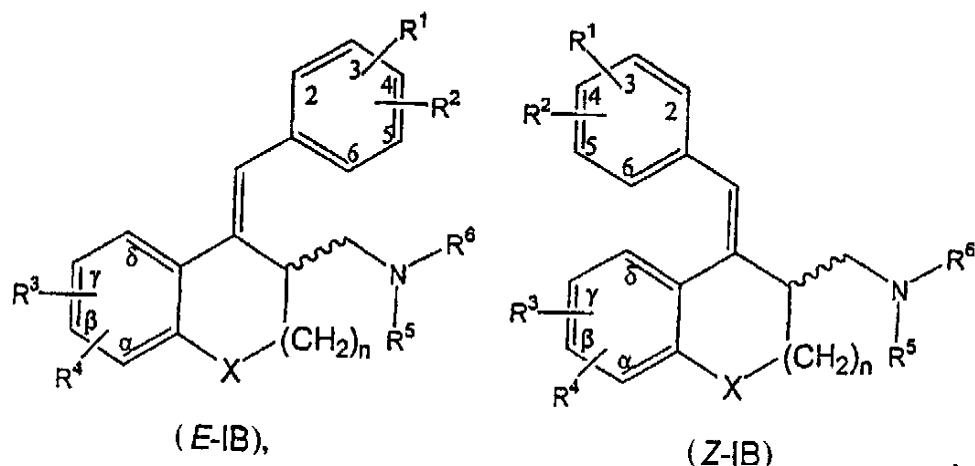
vynálezu jedno nebo vícenásobná, např. dvoj-, troj- nebo čtyřnásobná, substituce jednoho nebo více vodíkových atomů kruhového systému skupinou F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, NO₂, SO₃H, C(O)OH; =O nebo =S; jednou nebo vícenásobně substituovaný nebo nesubstituovaný C₁₋₆-alkanyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkinyl, O-C₁₋₆-alkyl, -C(O)O-C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-alkyl-C(O)O-C₁₋₆-alkyl); jednou nebo vícenásobně, na jednom nebo několika různých atomech substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, benzyl, naftyl nebo heterocyklyl. Je možná vícenásobná substituce stejnými nebo různými substituenty.

Zbytky R¹ a R² se mohou nacházet v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu, tzn. v poloze ortho, meta nebo para.

Zbytky R³ a R⁴ se mohou nacházet v poloze α, β, γ a/nebo δ aromatického kruhu.

X znamená ve sloučeninách vzorce IA a IB CH₂ (methylen), O (kyslík), S (síru), SO (sulfoxid) nebo SO₂ (sulfon), přičemž jestliže X znamená CH₂ je n 0, 1, 2 nebo 3, a jestliže X znamená O, S, SO nebo SO₂ je n 1, 2, nebo 3. Jestliže X je CH₂, jsou sloučeniny obecného vzorce IA a IB např. deriváty indanu nebo indenu (n=0), dihydro- nebo tetrahydronaftalenu (n=1), benzocykloheptylu (n=2) nebo benzocyklooktylu (n=3). Jestliže X znamená kyslík nebo síru, jsou sloučeniny podle vynálezu např. pro n=2 deriváty oxepinu nebo thiepinu. Jestliže X je SO, jde o cyklické sulfoxidy, jestliže X je SO₂, jde o cyklické sulfony.

Cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IB podle vynálezu mohou být přítomny v konfiguraci E nebo Z nebo jako směs obou konfigurací. Přitom se pro účely vynálezu rozumí konfigurací E to stereochemické uspořádání, ve kterém jsou fenylový kruh substituovaný R¹ a R² a aromatický kruh substituovaný R³ a R⁴ navzájem v poloze trans, zatímco v Z konfiguraci jsou oba kruhy navzájem v poloze cis:



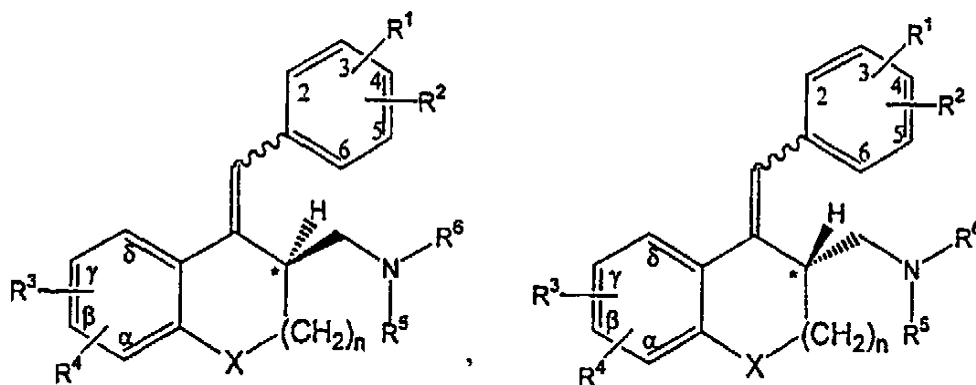
Farmaceuticky přijatelné soli ve smyslu vynálezu jsou takové soli sloučenin obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu, které jsou při farmaceutickém použití, zejména pro léčení savců nebo lidí, fyziologicky snášenlivé. Takovéto farmaceuticky přijatelné soli mohou být tvořeny například s anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou s kyselinou solnou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluolsulfonovou, kyselinou uhličitou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou vinnou, kyselinou mandlovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou glutaminovou nebo kyselinou asparagovou. Vzniklé soli jsou mj. hydrochloridy, hydrobromidy, fosforečnany, uhličitany, hydrogenuhličitany, formiáty, acetáty, oxaláty, sukcináty, tartráty, fumaráty, citráty a glutamináty. Rovněž výhodné jsou hydráty sloučenin podle vynálezu, které je možno získat např. krystalizací z vodného roztoku.

Skupina výhodných sloučenin podle vynálezu je tvořena takovými cyklickými substituovanými aminomethylsloučeninami obecného vzorce IA, ve kterých znamenají nezávisle na sobě R^1 OH, O-CH₃ nebo Cl, R^2 H nebo Cl, R^3 H nebo OH, R^4 H, R^5 a R^6 CH₃ a X CH₂, O, S nebo SO, a n je 1 nebo 2, jakož i jejich farmaceuticky přijatelnými solemi. Zvláště výhodné jsou přitom sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterých znamenají nezávisle na sobě R^1 3-OH, 2-O-CH₃, 3-O-CH₃ nebo 4-Cl, R^2 H, 2-Cl nebo 4-Cl, R^3 H, α -OH nebo β -OH, R^4 H, R^5 a R^6 CH₃ a X CH₂, O, S nebo SO, a n je 1 nebo 2, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další skupina výhodných sloučenin podle vynálezu je tvořena takovými cyklickými substituovanými aminomethylsloučeninami obecného vzorce IB, ve kterých znamenají nezávisle na sobě R^1 OH, O-CH₃ nebo Cl, R^2 , R^3 a R^4 H, R^5 a R^6 CH₃ a X CH₂, O nebo S, a n je 1 nebo 2, a konfigurace exocyklických dvojných vazeb je E nebo Z, jakož i jejich farmaceuticky přijatelnými solemi. Zvláště výhodné jsou přitom cyklické substituované aminomethylsloučeniny vzorce IB, kde R^1 je 3-OH, 2-O-CH₃, 3-O-CH₃ nebo 4-Cl, R^2 , R^3 a R^4 jsou H, R^5 a R^6 jsou CH₃ a X je CH₂, O, nebo S, n je 1 nebo 2, a konfigurace exocyklických dvojných vazeb je E nebo Z, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Kromě toho je výhodné, když sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu jsou přítomny jako směs izomerů s endocyklickou a exocyklickou dvojnou vazbou, tzn. jako směs sloučenin, které se liší jen polohou alifatické dvojně vazby uvnitř kruhu obsahujícího skupinu X resp. vně kruhu obsahujícího skupinu X, u kterých však jsou R^1 až R^6 , X a n shodné. Poměr izomerů v této směsi může být různý. Např. může být poměr endo- a exo sloučenin podle vzorce IA a IB v rozmezí 100:1 až 1:100. S výhodou je tento poměr 1:1, 1:2, 2:1, 1:10, 10:1, 1:100 nebo 100:1.

Sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB mohou být přítomny, pokud se jedná o opticky aktivní látky, ve formě jejich racematů, ve formě čistých enantiomerů a/nebo diastereomerů nebo ve formě směsí těchto enantiomerů nebo diastereomerů, a sice jak volné, tak také jako farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin. To platí zejména pro sloučeniny obecného vzorce IB, které mají vždy asymetrické centrum označené hvězdičkou * v allylové poloze k exocyklické dvojně vazbě:



Směsi mohou být přítomny v libovolném množství poměru obsažených enantiomerů resp. diastereomerů. S výhodou jsou sloučeniny podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli přítomny ve formě čistých enantiomerů.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny podle vynálezu:

[1-(4-chlorbenzyl)-3,4-dihydro-naft-2-ylmethyl]-dimethylamin,

3-(2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naft-1-yl-methyl)-fenol,

5-(4-chlorbenzyl)-6-dimethylaminomethyl-7,8-dihydro-naft-1-ol,

E-(5*RS*)-[5-(4-chlorbenzyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocyclohepten-6-ylmethyl]dimethylamin,

5 *Z*-(4*RS*)-[5-(4-chlorbenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-4-ylmethyl]dimethylamin,

3-(4-dimethylaminomethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-ylmethyl)fenol,

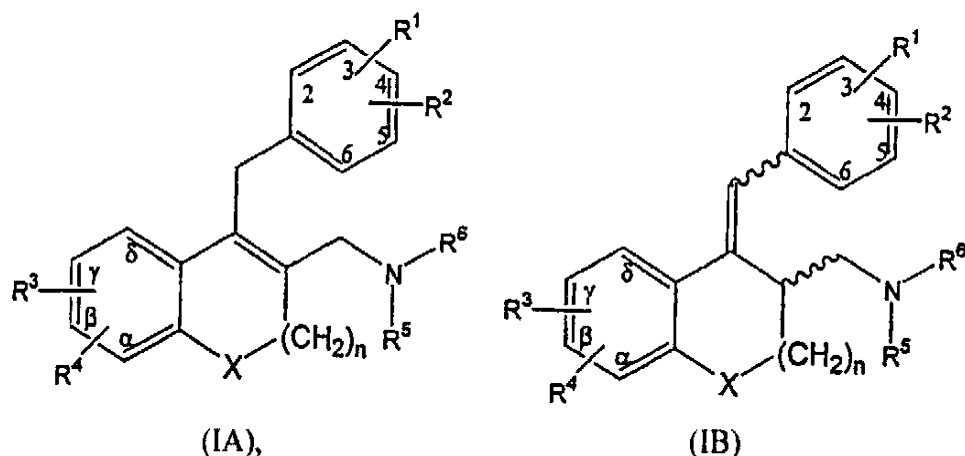
10 *E*-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)-fenol,
nebo

Z-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)-fenol,

15 jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména jejich hydrochloridy, a sice jak v racemické,
tak také neracemické a enantiomerní formě. Zvláště výhodný je

E-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)-fenol
ve formě hydrochloridu.

20 Vynález se týká také způsobu výroby sloučenin podle vynálezu obecného vzorce IA a/nebo IB



kde

25 R^1 znamená H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

R^2 znamená H, F, Cl, CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

30 R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, O-aryl, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

35 R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě CH₃, C₂₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, CH₂-(C₃₋₇-cykloalkyl) aryl, (C₁₋₆-alkyl)-aryl, heterocyklyl nebo (C₁₋₆-alkyl) heterocyklyl,

přičemž

40 aryl je zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, p-toluyl, p-methoxyfenyl, xylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované a

heterocyklyl značí pěti-, šesti- nebo sedmičlenný cyklický organický zbytek, obsahující alespoň 1, popř. také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, zvolených ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, přičemž heteroatomy jsou stejné nebo různé a cyklický zbytek může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, nesubstituovaný nebo jednou nebo vícekrát substituovaný,

5

přičemž pod pojmem jednou nebo vícekrát substituovaný u výše uvedených zbytků se rozumí jednoduchá nebo vícenásobná, například dvoj-, troj- nebo čtyřnásobná, substituce jednoho nebo více vodíkových atomů kruhového systému pomocí F, Cl, J, NH₂, SH, OH, CF₃, NO₂, SO₃H, C(O)OH, =O nebo =S, nesubstituovaného C₁₋₆-alkanylu, C₂₋₆-alkenylu, C₂₋₆-alkynylu, O-C₁₋₆-alkylu, -C(O)O-C₁₋₆-alkylu, -C₁₋₆-alkyl-C(O)-O-C₁₋₆-alkylu, nesubstituovaného fenylu, benzylu, naftylu nebo heterocyklylu na jednom, popřípadě více atomech,

10

X znamená CH₂, O, S, SO nebo SO₂,

15

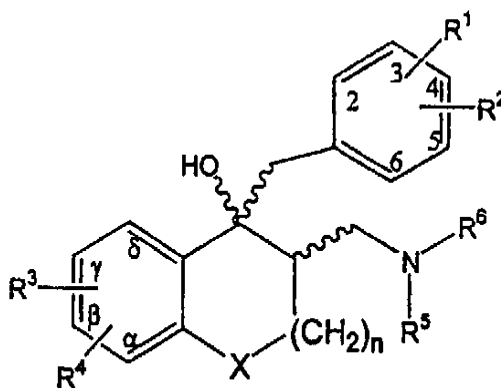
n je 0, 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená CH₂, a 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená O, S, SO nebo SO₂,

a konfigurace exocyklických dvojných vazeb ve sloučeninách obecného vzorce IB je E nebo Z,

20

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných soli

přičemž způsob podle vynálezu se vyznačuje krokem (a) způsobu, který obsahuje reakci terciárního alkoholu obecného vzorce II



(II)

25

kde R¹ až R⁶, X a n jsou definovány výše, s kyselinou.

30

Výhodné je přitom použití polokoncentrovaných nebo koncentrovaných organických nebo anorganických kyselin, zejména kyseliny solné HCl, např. 6N kyseliny solné, volitelně ve vodném nebo organickém rozpouštědle, jako např. diethyletheru, koncentrované kyseliny bromovodíkové HBr, bromovodíku v ledové kyselině octové (HBr/HOAc), např. 33% roztok bromovodíku v ledové kyselině octové, kyseliny methansulfonové, kyseliny methansulfonové s methioninem, a kyseliny mravenčí.

35

Obvykle se krok (a) způsobu provádí při teplotě asi 0 až asi 120 °C.

40

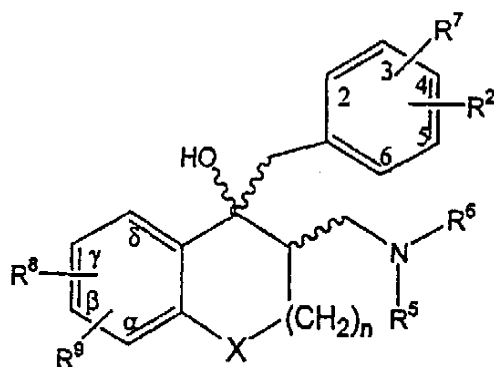
Prostřednictvím volby vhodné kyseliny může být také dosaženo přednostního vzniku buď endo-izomeru sloučeniny vzorce IA nebo exo-izomeru (izomerů) sloučeniny vzorce IB. Tak například při použití HBr v ledové kyselině octové jako kyseliny vzniká v kroku (a) přednostně endo-sloučenina vzorce IA, zatímco například při použití 6N HCl vznikají převážně exo-sloučeniny vzorce IB.

Sloučeniny obecného vzorce IA a IB vzniklé způsobem podle vynálezu, nacházející se po kroku (a) ve směsi, samozřejmě mohou být navzájem odděleny také pomocí obvyklých separačních metod, přičemž může být dosaženo také oddělení *exo-E*-izomeru sloučeniny vzorce IB od příslušného *exo-Z*-izomeru sloučeniny vzorce IB. Jako vhodné metody je možno uvést například chromatografické separační postupy, zejména postupy kapalinové chromatografie za normálního nebo zvýšeného tlaku, s výhodou postupy MPLC a HPLC, nebo krystalizační postupy. Kromě toho mohou být pomocí těchto a dalších, ze stavu techniky známých postupů, navzájem odděleny také vzniklé enantiomery a/nebo diastereomery sloučenin vzorce IA a IB podle vynálezu, například pomocí HPLC na chirální fázi nebo frakcionační krystalizací diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami, například kyselinou (+)-vinnou, kyselinou (-)-vinnou nebo kyselinou (+)-kafrovou.

Stanovení a přiřazení stereochemie produktu vyrobeného podle vynálezu, tzn. identifikace příslušných *endo*- a *exo*- dvojných vazeb a *E*- a *Z*- izomerů, se provádí pomocí metod známých ze stavu techniky, například spektroskopickou metodou nukleární magnetické rezonance NMR. Tak se provádí například rozlišení *exo*-izomerů sloučenin vzorce IB od *endo*-izomerů sloučenin vzorce IA na základě chemického posunutí benzylového vodíkového atomu nebo atomů v ^1H -NMR spektru. Naproti tomu, přiřazení *E/Z*- izomerie je možné prostřednictvím chemického posunutí protonů fenylového kruhu v ^1H -NMR spektru, lišícího se na základě účinku anizotropie.

Výhodné provedení způsobu podle vynálezu se vyznačuje tím, že krok (a) obsahuje reakci terciárního alkoholu obecného vzorce II, ve kterém alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^3 a R^4 znamená $\text{O}-\text{CH}_3$, na sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých zbytky R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH , přičemž odpovídající zbytky R^1 , R^3 a R^4 terciárního alkoholu obecného vzorce II znamenají $\text{O}-\text{CH}_3$, s reakčním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující bromovodík v ledové kyselině octové, koncentrovanou kyselinu bromovodíkovou a kyselinu methansulfonovou/methionin. Tento krok způsobu se provádí s výhodou při teplotě mezi 0 až 120 °C, zejména při teplotě mezi 20 až 50 °C.

Další výhodné provedení způsobu podle vynálezu se vyznačuje tím, že před krokem (a) způsobu se provádí krok (b) způsobu, který obsahuje převedení terciárního alkoholu obecného vzorce III



(III)

kde R^2 , R^5 , R^6 , X a n jsou definovány výše,

R^7 znamená H , F , Cl , $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkyl})$, $\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, $\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě CH_3 , $\text{C}_{2-6}\text{-alkyl}$ nebo fenyl ; CH_3 , $\text{C}_{2-6}\text{-alkyl}$, CH_2F , CHF_2 nebo CF_3 , vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

R^8 a R^9 znamenají nezávisle na sobě H , F , Cl , $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkyl})$, $\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, $\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě CH_3 , $\text{C}_{2-6}\text{-alkyl}$

nebo fenyl; CH_3 , C_{2-6} -alkyl, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , O-aryl, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

a alespoň jeden ze zbytků

5

R^7 , R^8 a R^9 je $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkyl})$, $\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, $\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$,

10

na terciární alkohol obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH, když odpovídající zbytky R^7 , R^8 a R^9 ve vzorci III představují $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkyl})$, $\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$ nebo $\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$. Jestliže alespoň jeden ze zbytků R^7 , R^8 a R^9 představuje silanyloxy-skupinu ($\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$), představuje zbytek $\text{O}-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ s výhodou trimethylsilyloxy-, terc-butyldifenylsilyloxy- nebo terc-butyldimethylsilyloxy skupinu.

15

Jestliže R^7 , R^8 a/nebo R^9 představují benzyloxy-skupinu ($\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$), obsahuje krok (b) způsobu s výhodou reduktivní debenzylaci katalyticky aktivovaným vodíkem. Jako katalyzátory přitom mohou sloužit mj. platina nebo palladium, přičemž přechodový kov může být absorbován např. na vhodném nosičovém materiálu, například na aktivním uhlí. Reakce se může provádět s výhodou v organickém rozpouštědle, např. kyselině octové, methanolu, ethanolu, 2-propanolu, 1-propanolu, 1-butanolu, 2-butanolu nebo terc-butanolu při tlacích 1 bar (10^5 Pa) až 100 bar (10^7 Pa) a teplotách asi 20 až asi 100 °C. S výhodou se použijí terciární alkoholy obecného vzorce III ve formě jejich soli.

20

25

Jestliže R^7 , R^8 a/nebo R^9 představují silanyloxyskupinu, provádí se krok (b) s výhodou buď zpracováním terciárního alkoholu III fluoridovými anionty, zejména tetra-n-butylamoniumfluoridem, v inertním rozpouštědle, jako např. tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo diethyletheru, s výhodou při pokojové teplotě, nebo působením metanolového roztoku kyseliny solné.

30

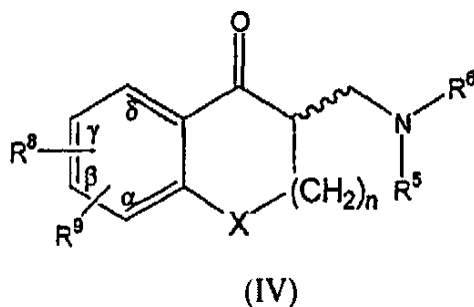
Jestliže R^7 , R^8 a/nebo R^9 v terciárním alkoholu obecného vzorce III představují methoxyskupinu $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkyl})$ nebo $\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, může se provádět krok (b) reakcí sloučeniny III s diizobutylaluminiumhydridem v aromatickém uhlovodíku jako například toluenu, s výhodou při teplotě asi 60 až 130 °C.

35

Nové terciární alkoholy vzorce II a III, potřebné pro výrobu cyklických substituovaných aminomethylsloučenin obecného vzorce IA a IB podle vynálezu, představují jeden předmět vynálezu, a mohou být získány v dalším kroku (c) způsobu, který bude dále objasněn, jako meziprodukty, a pak buď známými způsoby čištěny a izolovány, a nebo prostřednictvím provádění výše popsáných kroků (a) resp. (a) a (b) převedeny na sloučeniny vzorce IA a/nebo IB.

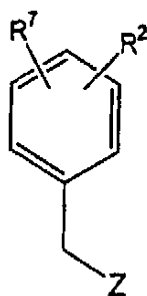
40

Přitom se terciární alkoholy vzorce II nebo III s výhodou získávají prostřednictvím kroku (c), který obsahuje reakci ketonu obecného vzorce IV



kde R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X a n jsou definovány výše,

s organokovovou sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde R^2 a R^7 jsou definovány výše a Z znamená MgCl, MgBr, MgI nebo Li.

- 5 Vhodněji se krok (c) způsobu provádí v etherovém rozpouštědle, s výhodou alifatickém nebo cykloalifatickém etheru, jako např. diethyletheru nebo tetrahydrofuranu (THF), při teplotě s výhodou mezi -70 až $+60$ °C.

- 10 Ketony obecného vzorce IV použité v kroku (c) způsobu jsou Mannichovy zásady, vyrobené například obecným způsobem známým z DE 197 55 480 AI a DE 198 05 370 AI a popsaným mj. v publikaci P.Horstmann a B.Unterhalt, Arch. Pharm. Med. Chem. 330, 362–364 (1997), z příslušného ketonu vzorce VI, formaldehydu a aminu vzorce VII (viz schéma 1):

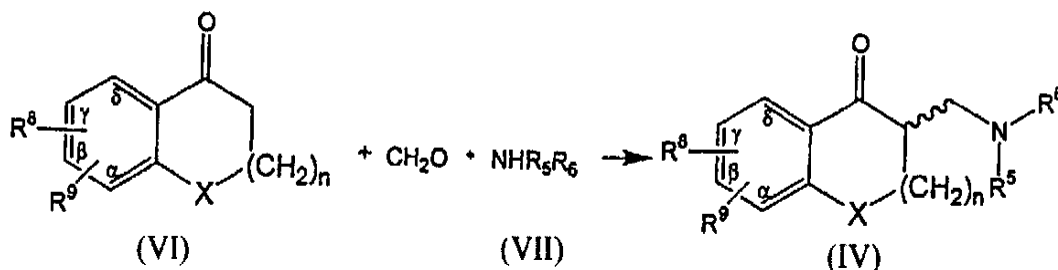
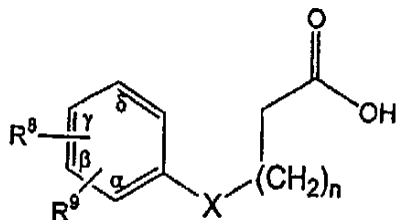


Schéma 1

- 15 Ve sloučeninách obecného vzorce IV, VI a VII jsou R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X a n stejné jak jsou definovány výše. Sloučeniny vzorce VI jsou, pokud nejsou komerčně dostupné, přístupné například z příslušných karboxylových kyselin obecného vzorce VIII intramolekulární Friedel–Craftsovu acylací pomocí Lewisovy kyseliny nebo protonové kyseliny, jako např. kyseliny polyfosforečné (viz např. J.March: Advanced Organic Chemistry, 3.vydání, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1985), str. 484 až 487):



(VIII).

20

Organokovové sloučeniny obecného vzorce V, kde Z je MgCl, MgBr, MgI resp. Li, pokud nejsou komerčně dostupné, jsou přístupné například obecně známým způsobem reakcí odpovídajícího chloridu, bromidu nebo jodidu, tzn. sloučenin vzorce V, kde Z je Cl, Br nebo I, s hořčíkem v inertním rozpouštědle podle Grignarda, resp. s organolithním činidlem, např. n-butyllithiem v n-hexanu. Odpovídající chloridy, bromidy nebo jodidy obecného vzorce V, kde Z je Cl, Br

25

nebo I, jsou buď komerčně dostupné, nebo přístupné např. reakcí příslušného benzylalkoholu vzorce V, kde Z je OH, s vhodnými chloračními, bromačními nebo jodačními činidly (viz například J.March: Advanced Organic Chemistry, 3.vydání, John Wiley&Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1985), str. 382 až 384).

5

Jestliže R^7 , R^8 , a/nebo R^9 ve sloučeninách obecného vzorce IV, V, VI a VIII znamenají $O-CH_3$, $O-(C_{2-6}-alkyl)$, $O-(C_{3-7}-cykloalkyl)$, $O-CH_2-fenyl$ nebo $O-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, mohou být tyto alkoxy, benzyloxy a silanyloxysloučeniny získány prostřednictvím zavedení vhodných chránících skupin obecně známými způsoby, jaké jsou popsány například v publikaci T.W.Greene, P.G.M.Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 1.vydání, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1991), z příslušných hydroxylových sloučenin, tzn. těch sloučenin obecného vzorce IV, V, VI a VIII, ve kterých R^7 , R^8 , a/nebo R^9 znamenají OH.

10

Další výhodné provedení způsobu podle vynálezu zahrnuje krok (d), při kterém se sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých X znamená S a R^1 až R^6 a n jsou definovány výše, převádějí za použití oxidačního prostředku na odpovídající sloučeniny IA a/nebo IB, ve kterých X znamená SO a/nebo SO_2 . Oxidace sulfidů ($X=S$) obecného vzorce IA a/nebo IB na příslušný sulfoxid ($X=SO$) se může provádět mj. jedním ekvivalentem peroxidu vodíku (hmotnostně 30% vodný roztok) ve vhodném rozpouštědle, např. kyselině octové, při teplotě mezi asi 20 až 60 °C, a oxidace na sulfon ($X=SO_2$) se může provádět dalším jedním ekvivalentem peroxidu vodíku. Další vhodné oxidační prostředky jsou mj. peroxoboritan sodný, terc-butylchlornan, jodistan sodný a hydrogenpersíran draselný (Oxon®) (viz také J.March: Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1985), str. 1089 až 1090).

25

Dále je výhodné, když pro převedení sloučenin obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterém alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^3 a R^4 znamená $O-CH_3$, na sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých odpovídající zbytek nebo zbytky R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH, se po kroku (a) způsobu a popřípadě před nebo po kroku (d) způsobu provádí krok (e). Tento krok (e) způsobu je možno provádět např. za použití diizobutylaluminiumhydridu v aromatickém uhlovodíku, jako např. toluenu nebo xylenu, při teplotě 60 až 130 °C. Alternativa provádění kroku (e) spočívá v reakci s kyselinou methansulfonovou/methioninem při teplotě 20 až 50 °C.

30

Dále je výhodné, když se po krocích (a) resp. (d) resp. (e) provádí krok (f) způsobu, který zahrnuje převedení sloučenin vzorce IA a/nebo IB na jejich farmaceuticky přijatelné soli. Krok (f) způsobu se přitom provádí s výhodou reakcí sloučenin IA a/nebo IB v kapalně nebo pevné fázi s anorganickými nebo organickými kyselinami, které mohou být popřípadě vázány na pevné fázi, s výhodou s kyselinou solnou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou uhličitou, kyselinou p-toluolsulfonovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou vinnou, kyselinou mandlovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou glutaminovou nebo kyselinou asparagovou, které se sloučeninami vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu tvoří fyziologicky snášenlivé a tím i farmaceuticky přijatelné soli. Vzniklé soli jsou mj. hydrochloridy, hydrobromidy, fosforečnany, uhličitany, hydrogenuhličitany, formiáty, acetáty, oxaláty, sukcináty, tartráty, fumaráty, citráty a glutamináty. Vytváření soli se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, jako např. diethylethyletheru, alkylesteru kyseliny octové, acetonu nebo methylethylketonu. Zvláště výhodné hydrochloridy sloučenin podle vynálezu jsou přístupné zejména prováděním kroku (f) s trimethylchlorsilanem v organickém rozpouštědle obsahujícím vodu. Další výhodné soli sloučenin podle vynálezu jsou hydráty, jako např. mono-, seskvi-, di-, tri- a tetrahydráty, které mohou být získány například krystalizací z vodného roztoku.

40

45

50

V dalším výhodném kroku (g) způsobu, který se může provádět po kroku (a) nebo před nebo po kroku (d) nebo před nebo po kroku (e) nebo po kroku (f) způsobu, se sloučeniny obecného vzorce IA a IB nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli vzájemně oddělují. Oddělování se může provádět prostřednictvím známých separačních postupů, přičemž může být dosaženo také separace

55

příslušného exo-*E*-izomeru vzorce IB od příslušného exo-*Z*-izomeru IB. Vhodné postupy jsou např. chromatografické separační procesy, zejména postupy kapalinové chromatografie za normálního nebo zvýšeného tlaku, s výhodou postupy MPLC a HPLC, nebo krystalizační postupy. Kromě toho mohou být pomocí těchto a dalších, ze stavu techniky známých postupů, navzájem odděleny také vzniklé enantiomery a/nebo diastereomery sloučenin vzorce IA a IB podle vynálezu, například pomocí HPLC na chirální fázi nebo frakcionační krystalizací diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami, například kyselinou (+)-vinnou, kyselinou (-)-vinnou nebo kyselinou (+)-10-kafrovou.

Dále je předmětem vynálezu léčivo, které obsahuje alespoň jednu cyklickou substituovanou aminomethylsloučeninu obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. Přitom mohou být sloučeniny podle vynálezu přítomny v léčivu podle vynálezu jako čisté izomery, zejména jako čisté enantiomery nebo čisté diastereomery, avšak také jako racemické nebo neracemické směsi. Léčivo s výhodou obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny podle vynálezu, zejména hydrochlorid.

Dále je předmětem vynálezu použití alespoň jedné cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu, včetně jejich diastereomerů nebo enantiomerů, také ve formě racemátu nebo směsi enantiomerů, ve formě volné báze nebo soli s fyziologicky snášenlivou kyselinou, zejména hydrochloridu, k výrobě léčiv pro léčení bolesti. Sloučeniny podle vynálezu projevují analgetický účinek in-vivo. Zároveň se sloučeniny podle vynálezu nevážou nebo jen nepatrně vážou na μ -receptory a nevykazují specifický účinek na δ -receptory. Podle testu afinity k μ -receptorům opiátů podle P.L.Wooda (P.L.Wood aj., Neuropharmacology, sv. 20, 1215 a dále (1981)) se sloučeniny obecného vzorce IA a IB podle vynálezu nevážou (0– až 20% tlumení při koncentraci 1 μ M) nebo jen slabě ($K_i > 1$ μ M) vážou na μ -receptory. Podle testu afinity k δ -receptorům opiátů podle L.K.Vaughna (L.K.Vaughn aj., Eur.J. Pharmacol., sv. 177, 99 a dále (1990)) nevykazují sloučeniny podle vynálezu specifický účinek na δ -receptory (0– až 30% tlumení při koncentraci 1 μ M; $K_i > 1$ μ M).

Překvapivě se ukázalo, že cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu jsou vhodné pro další indikace, zejména k léčení močové inkontinence, svědění, ušního tinitu a/nebo průjmů. Dalším předmětem vynálezu je použití alespoň jedné cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léčiv k léčení močové inkontinence, svědění, ušního tinitu a/nebo průjmu.

Dále jsou předmětem vynálezu také farmaceutické přípravky, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce IA a/nebo IB včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí a jednu nebo více farmaceutických pomocných látek.

Léčiva a farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být připraveny jako kapalné, polotekuté a tuhé lékové formy, jako např. injekční roztoky, kapky, šťávy, sirupy, suspenze, spreje, granuláty, tablety, pelety, náplasti, kapsle, flastry, čípky, masti, krémy, vody, gely, emulze nebo aerosoly, a vedle alespoň jedné cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu mohou být podávány s obsahem, vždy podle příslušné lékové formy, farmaceutické pomocné látky jako např. nosiče, plnidla, rozpouštědla, ředidla, povrchově aktivní látky, barviva, konzervační látky, nadouvadla, kluzné prostředky, mazadla, aroma a/nebo pojiva. Tyto pomocné látky mohou například být: voda, ethanol, 2-propanol, glycerin, ethylenglykol, propylenglykol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glukóza, fruktóza, laktóza, sacharóza, dextróza, melasy škroby, modifikované škroby, želatina, sorbitol, inositol, mannitol, mikrokrystallická celulóza, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, acetylcelulóza, šelak, cetylalkohol, polyvinylpyrolidon, parafíny, vosky, přírodní a syntetické kaučuky, akátová pryskyřice, algináty, dextran, nasycené a nenasycené mastné kyseliny, kyselina stearová, stearát horečnatý, stearát zinečnatý, glycerylsteárat, laurylsulfát sodný, jedlé oleje, sezamový olej, kokosový olej, podzemnicový olej, sojový olej, lecitin, natriumlaktát, estery polyoxyethylenu a polyoxypropylenu

s mastnými kyselinami, estery sorbitanu s mastnými kyselinami, kyselina sorbová, kyseliny benzoová, kyselina citrónová, kyselina askorbová, taninová kyselina, chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, oxid zinečnatý, oxid křemičitý, oxid titanatý, oxid titaničitý, síran horečnatý, síran zinečnatý, síran vápenatý, potaš, fosforečnan vápenatý, dvojfosforečnan vápenatý, bromid draselný, jodid draselný, talek, kaolin, pektin, crospovidon, agar a bentonit. Volba pomocných látek jakož i jejich přidávaných množství závisí na tom, zda má být léčivo aplikováno orálně, perorálně, subkutánně, parenterálně, intravenózně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranazálně, bukalně, rektálně nebo lokálně, například na infekce na kůži, na sliznice nebo do očí. Pro orální aplikace jsou vhodné mj. přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, kapek, šťáv a sirupů, pro parenterální, topické a inhalační aplikace jsou vhodné roztoky, snadno rozpustné suché přípravky a spreje. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu v uložení v rozpuštěné formě nebo v náplasti, popřípadě s přísadou prostředků pro penetraci kůží, jsou vhodnými přípravky pro perkutánní aplikace. Orálně nebo perkutánně použitelné přípravky mohou uvolňovat cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu zpožděně.

Výroba léčiv a farmaceutických přípravků podle vynálezu se provádí pomocí prostředků, zařízení, metod a způsobů známých ze stavu techniky v oboru farmaceutických výrob, jak jsou popsány například v „Remington's Pharmaceutical Science“, A.R.Gennaro, 17. Vydání, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), zejména část 8, kapitola 76 až 93.

Tak například pro pevné kompozice jako například tablety se účinná látka léčiva, tzn. sloučenina obecného vzorce IA a/nebo IB nebo některá z jejích farmaceuticky přijatelných solí, mísí s farmaceutickým nosičem, např. s obvyklými složkami tablet, jako jsou kukuřičný škrob, laktóza, sacharóza, sorbitol, talek, stearat horečnatý, dvojfosforečnan vápenatý nebo klovatina, a s farmaceutickými ředidly, například vodou, pro vytvoření polotovarové kompozice, která obsahuje sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v homogenním rozdělení. Homogenním rozdělením se zde rozumí, že účinná látka je rovnoměrně rozdělena v polotovarové kompozici, takže ta může být bez dalšího rozdělena do stejně účinných dávkových forem, jako tablet, pilulek nebo kapslí. Pevná polotovarová kompozice se následně rozděluje do jednotlivých dávkových forem. Tablety nebo pilulky léčiva resp. přípravku podle vynálezu mohou být také povlékané nebo jinak kombinované pro získání dávkové formy se zpožděným uvolňováním. Vhodné povlékací prostředky jsou např. polymerní kyseliny a směsi polymerních kyselin s materiály jako je šelak, cetylalkohol a/nebo acetylcelulóza.

Množství účinné látky podávané pacientovi je různé a závisí na hmotnosti, stáří a chorobopisu pacienta, jakož i na druhu aplikace, indikaci a závažnosti onemocnění. Obvykle se aplikuje 0,1 až 5000 mg/kg, zejména 1 až 500 mg/kg, s výhodou 2 až 250 mg cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB podle vynálezu na kg tělesné hmotnosti.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění předloženého vynálezu.

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (0,040 až 0,063 mm) od firmy E.Merk, Darmstadt.

Chromatografické analýzy v tenké vrstvě byly prováděny s destičkami HPTLC se silikagelem 60 F 254 od firmy E.Merk, Darmstadt.

Složení mobilní fáze pro všechny chromatografické analýzy resp. separace je udáno v objemových poměrech.

Syntéza Mannichovýchází obecného vzorce IV byla prováděna podle publikace P.Horstmann a B.Unterhalt, Arch. Pharm. Med. Chem. 330, 362–364 (1997), a způsobem popsaným v patentových přihláškách DE 198 05 370 A1 a DE 197 55 480 A1.

- 5 Analýzy $^1\text{H-NMR}$ pro stanovení stereochemie (exo/endo polohy dvojných vazeb resp. *E/Z*-konfigurace) sloučenin podle vynálezu byly prováděny pomocí NMR–přístroje 300 MHz DPX Advance od firmy Bruker.

10 Příklad 1

[1–(3-methoxybenzyl)–3,4-dihydronaft–2-ylmethyl]–dimethylamin–hydrochlorid

1. stupeň

15

(1RS,2RS)–2-dimethylaminomethyl–1–(3-methoxybenzyl)–1,2, 3,4-tetrahydronaft–1-ol

- Ke Grignardovu činidlu čerstvě připravenému z 1,46 g hořčíkových třísek a 8,8 ml 3-methoxybenzylchloridu v 50 ml suchého diethyletheru byl při 20 °C za míchání přikapáván roztok 8,13 g 2-dimethylaminomethyl–3,4-dihydronaftalen–1-onu ve 20 ml suchého diethyletheru. Reakční směs byla po dobu 3 hodin zahřívána pod refluxem, rozložena pomocí přikapávání 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a po zředění destilovanou vodou třikrát extrahována vždy pomocí 50 ml diethyletheru. Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny na síranu sodném a odpařeny ve vakuu. Olejovitý zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií z elučním médiem ethylacetát/methanol 20/1. Přitom vzniklo 9,41 g (72,3 % teoret. výtěžku) sloučeniny podle vynálezu jako směsi diastereomerů.

2. stupeň

- 30 [1–(3-methoxybenzyl)–3,4-dihydronaft–2-ylmethyl]–dimethylamin–hydrochlorid

- 6,51 g produktu ze stupně 1 bylo hodinu mícháno při 60 °C se 75 ml roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové (33 % HBr). Potom byla směs vakuově odpařena a zbytek byl přidán do 150 ml vody. Směs byla alkalizována uhlíčitanem draselným a třikrát extrahována vždy 50 ml dichlormethanu. Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny na síranu sodném a odpařeny ve vakuu. Takto získaná surová báze sloučeniny podle vynálezu byla převedena na hydrochlorid pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu.

Výtěžek: 5,81 g (84,5 % teoret. výt.)

40

Teplota tání: 202 až 204 °C

Příklad 2

45

[1–(4-chlorbenzyl)–3,4-dihydronaft–2-ylmethyl]dimethylamin–hydrochlorid

Výše uvedená sloučenina byla získána pomocí způsobu popsaného v příkladu 1 za použití 4-chlorbenzylchloridu namísto 3-methoxysloučeniny ve stupni 1.

50

Teplota tání: 247 až 248 °C

Příklad 3

3-(2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydronaft-1-ylmethyl)fenol-dihydrochlorid

- 5 A: 4,71 g produktu ze stupně 1 příkladu 1 v 60 ml roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové bylo 5 hodin zahříváno pod refluxem. Směs byla odpařena ve vakuu, zbytek byl přidán do 50 ml vody, neutralizován přidavkem 1N louhu sodného a nakonec alkalizován hydroxidem amonným. Produkt byl třikrát extrahován vždy 30 ml ethylacetátu, vysušen na síranu sodném a odpařen ve vakuu. Jako zbytek získaná surová báze sloučeniny podle vynálezu byla převedena
10 na hydrochlorid pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu.

Výtěžek: 3,75 g (78,4 % teoret. výt.)

Teplota tání: 151 až 153 °C (rozklad)

15

Výše uvedenou sloučeninu je možno získat také následujícím způsobem:

- B: Suspenze 2,06 g produktu z příkladu 1 ve 20 ml suchého toluenu bylo smícháno se 40 ml roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluenu (20 % hmotn.) a směs byla 12 hodin zahřívána
20 pod refluxem. Po ochlazení byla směs rozložena přikapáváním ethanolu, později smíchaného s vodou, a odpařena ve vakuu. Zbytek byl smíchán s 30 ml methanolu a zfiltrován přes filtrační zeminu. Filtrát byl odpařen a takto získaná surová báze sloučeniny podle vynálezu byla pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převedena na hydrochlorid, jehož teplota tavení je shodná s výše získaným produktem.

25

Výtěžek: 1,58 g (79,6 % teoret. výt.)

Příklad 4

30

Za použití způsobu popsaného v příkladu 3, metoda A, a za použití příslušného terciárního alkoholu bylo získáno analogicky:

4a: 5-(4-chlorbenzyl)-6-dimethylaminomethyl-7,8-dihydronaft-2-ol-hydrochlorid

35

teplota tání 110 °C (rozklad)

4b: [1-(2,4-dichlorbenzyl)-3,4-dihydronaft-2-ylmethyl]-dimethylamin-hydrochlorid

40

teplota tání 208 až 209 °C (rozklad)

4c: 5-(4-chlorbenzyl)-6-dimethylaminomethyl-7,8-dihydronaft-1-ol-hydrochlorid

teplota tání 136 až 139 °C

45

4d: [5-(4-chlorbenzyl)-8,9-dihydro-7H-benzocyklohepten-6-ylmethyl]dimethylamin-hydrochlorid

teplota tání 240 až 243 °C

50

4e: *E*-(5*RS*)-[5-(4-chlorbenzyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-6-ylmethyl]-dimethylamin-hydrochlorid

teplota tání 181 až 183 °C

55

Jako produkty téže vsázky byly příkladné sloučeniny 4d a 4e separovány ve formě volných bází sloupcovou chromatografií v elučním médiu ethylacetát/methanol 9/1.

4f: 6-dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxybenzyl)-7,8-dihydronaft-2-ol-hydrochlorid

teplota tání 89 °C (rozklad).

Příklad 5

[1-(2-methoxybenzyl)-3,4-dihydronaft-2-ylmethyl]-dimethylamin-hydrochlorid (5a)

a

E-(2*RS*)-[1-(2-methoxybenzyliden)-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-ylmethyl]-hydrochlorid

Roztok 7,06 g (1*RS*,2*RS*)-2-dimethylaminomethyl-1-(2-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-olu (vyrobeného analogicky příkladu 1, stupeň 1, z 2-methoxybenzylchloridu a 2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydronaftalen-1-onu) ve 45 ml kyseliny mravenčí byl 3 hodiny míchán při 20 °C. Roztok byl zředěn 100 ml vody a alkalizován postupným přidáváním uhličitanu draselného na pH 9. Směs byla třikrát extrahována vždy 50 ml dichlormethanu. Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny na síranu sodném a vakuově odpařeny. Zbytek byl separován sloupcovou chromatografií s ethylacetátem jako elučním médiem, přičemž obě výše uvedené sloučeniny byly získány ve formě bází, které byly pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převedeny na hydrochloridy.

5a: výtěžek: 3,12 g (51,5 % teoret. výt.)

teplota tání: 181 až 183 °C

5b: výtěžek: 2,38 g (39,3 % teoret. výt.)

teplota tání: 228 až 230 °C

Příklad 6

3-(4-dimethylaminomethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-ylmethyl)fenol-hydrochlorid (6a),

E-(4*RS*)3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)fenol-hydrochlorid (6b)

a

Z-(4*RS*)3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)fenol-hydrochlorid (6c)

Směs 4,78 g (4*RS*,5*RS*)-(4-dimethylaminomethyl-5-(3-methoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-olu (vyrobeného analogicky příkladu 1, stupeň 1, z 3-methoxybenzylmagneziumchloridu a 4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-onu), 28 ml kyseliny methansulfonové a 3,20 g methioninu byla 4 dny míchána při 40 °C. Roztok byl smísen s ledem a alkalizován opatrně hydrogenuhličitanem sodným. Směs byla třikrát extrahována vždy 30 ml ethylacetátu, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena na síranu sodném a vakuově odpařena. Vzniklá surová směs produktů byla separována sloupcovou chromatografií s ethylacetátem, a jednotlivé sloučeniny byly pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převedeny na jejich hydrochloridy.

6a: výtěžek: 0,88 g (18,1 % teoret. výt.)

teplota tání: 194 až 196 °C

5 6b: výtěžek: 0,76 g (15,7 % teoret. výt.)

teplota tání: 120 °C (rozklad)

6c: výtěžek: 1,29 g (26,5 % teoret. výt.)

teplota tání: 154 °C (rozklad)

10

Příklad 7

[5-(4-chlorbenzyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-4-ylmethyl)dimethylamin-hydrochlorid (7a),

15

E-(4*RS*)[5-(4-chlorbenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-4-yl-methyl]dimethylamin-hydrochlorid (7b)

a

20

Z-(4*RS*)[5-(4-chlorbenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-4-yl-methyl]dimethylamin-hydrochlorid (7c)

25

7,27 g (4*RS*,5*RS*)-5-(4-chlorbenzyl-4-dimethylamino-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-olu bylo způsobem analogickým příkladu 6 uvedeno do reakce s 43 ml kyseliny methansulfonové a 4,81 g methioninu. Po, rovněž analogickém, zpracování, separaci produktů a převedení na sůl byla získána výše uvedená sloučenina ve formě bílých krystalů.

7a: výtěžek: 3,07 g (40,1 % teoret. výt.)

30

teplota tání: 215 až 217 °C 7b:

7b: výtěžek: 0,93 g (12,1 % teoret. výt.)

teplota tání: 92 °C (rozklad)

35

7c: výtěžek: 1,69 g (22,1 % teoret. výt.)

teplota tání: 162 až 164 °C

Příklad 8

40

2-chlor-5-(4-dimethylaminomethyl)-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-ylmethyl)fenol-hydrochlorid

45

Z 1,85 g (4*RS*,5*RS*)-5-(4-chlor-3-methoxybenzyl)-4-dimethylaminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-olu, 10 ml kyseliny methansulfonové a 1,12 g methioninu bylo za použití postupu popsaného v příkladu 6 získáno 0,80 (42,7 % teoret. výtěžku) g výše uvedené sloučeniny.

Teplota tání: 220 až 222 °C

50

Příklad 9

3-(4-dimethylaminomethyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-5-ylmethyl)fenol-hydrochlorid (9a),

a

Z-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]thiepin-5-ylidenmethyl)fenol-hydrochlorid (9b)

Z 8,00 g (4*RS*,5*RS*)-4-dimethylaminomethyl-5-(3-methoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-olu, 45 ml kyseliny methansulfonové a 5,11 g methioninu byly za použití postupu popsaného v příkladu 6 po separování sloupcovou chromatografií se směsí ethylacetát/methanol 3/1 jako elučním médiem a po převedení na hydrochloridy získány výše uvedené sloučeniny.

9a: výtěžek: 3,43 g (42,2 % teoretického výt.)
teplota tání: 92 % (rozklad)

9b: výtěžek: 1/57 g (19,4 % teoretického výt.)
teplota tání: 209 až 210 °C

Příklad 10

(1*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl)-1-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-5-ylmethyl)fenol-hydrochlorid

0,60 g produktu z příkladu 9a bylo 2 hodiny mícháno při 20 °C v 6 ml kyseliny octové a 0,5 ml vodného roztoku peroxidu vodíku (30 % hmotn. H₂O₂). Roztok byl zředěn 30 ml vody a alkalizován nejprve 3*N* louhem sodným a poté uhličitánem draselným na pH 8. Směs byla třikrát extrahována vždy 20 ml ethylacetátu. Spojené extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny na síranu sodném a vakuově odpařeny. Zbytek byl pomocí směsi trimethylchlorsilan/voda ve 2-butanonu převeden na hydrochlorid. Bylo získáno 0,53 g (84,5 % teoret. výtěžku) výše uvedené sloučeniny.

Teplota tání: 96 °C (rozklad)

Příklad 11

[5-(4-chlorbenzyl)-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-4-ylmethyl]-dimethylamin-hydrochlorid

3,00 g (4*RS*,5*RS*)-5-(4-chlor-3-benzyl)-4-dimethylaminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-olu, (vyrobeného jak je popsáno v příkladu 1, stupeň 1, ze (4*RS*)-4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]thiepin-5-onu a 4-chlorbenzylmagneziumchloridu), 17 ml kyseliny methansulfonové a 1,90 methioninu bylo 7 dní mícháno při 50 °C. Po zpracování, čištění a převedení na hydrochlorid, jak je popsáno v příkladu 6, bylo získáno 1,87 g (59,4 % teoret. výtěžku) výše uvedené sloučeniny.

Teplota tání: 223 až 224 °C

Příklad 12

(1*RS*)-[5-(4-chlorbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-4-ylmethyl]dimethylamin-hydrochlorid

5

0,25 g produktu z příkladu 11 bylo za použití způsobu popsaného v příkladu 10 oxidováno ve 2,3 ml kyseliny octové pomocí 0,2 ml vodného roztoku peroxidu vodíku (hmotnostně 3% roztok H₂O₂). Po zpracování a převedení na hydrochlorid, rovněž analogicky, bylo získáno 0,21 g (80,6 % teoret. výtěžku) výše uvedené sloučeniny.

10

Teplota tání: 227 až 229 °C

Příklad 13

15

E-(4*RS*)-[5-(3-methoxybenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-4-ylmethyl]dimethylamin-hydrochlorid

20

1,00 g (4*RS*,5*RS*)-4-dimethylaminomethyl-5-(3-methoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-olu (viz příklad 6), a 48 ml 6*N* kyseliny solné bylo 24 hodin mícháno při 20 °C po dobu 8 hodin při 50 °C. Roztok byl alkalizován 6*N* louhem sodným a třikrát extrahován vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny na síranu sodném a vakuově odpařeny. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s ethylacetátem jako elučním médiem. Po převedení na hydrochlorid pomocí roztoku chlorovodíku v diethyletheru bylo získáno 0,72 g (68,6 % teoret. výtěžku) výše uvedené sloučeniny.

25

teplota tání: 170 až 172 °C

30

Příklad 14

E-(4*RS*)-[5-(3-methoxybenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]thiepin-4-ylmethyl]dimethylamin-hydrochlorid (14a) a jeho *Z*-izomer (14b)

35

5,00 g (4*RS*,5*RS*)-4-dimethylaminomethyl-5-(3-methoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-olu (viz příklad 9) bylo způsobem popsaným v příkladu 13 smícháno s 230 ml 6*N* kyseliny solné. Po rovněž analogickém zpracování, separaci izomerů lišících se dvojnou vazbou sloupcovou chromatografií ve směsi ethylacetát/methanol 3/1 a převedení na hydrochlorid byla získána výše uvedená sloučenina ve formě bílých krystalů.

40

14a: výtěžek: 1,10 g (20,9 % teoretického výt.)

teplota tání: 166 až 169 °C

14b: výtěžek 2,56 g (48,7 % teoretického výt.)

45

teplota tání: 164 až 167 °C

Farmaceutické kompozice léčiv podle vynálezu

50

1 g sloučeniny 6b (*E*-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)fenol-hydrochlorid) bylo za pokojové teploty rozpuštěno v 1 l vody pro injekční účely a následně upraveno přidávkou chloridu sodného NaCl na izotonické podmínky.

Farmakologické testy sloučenin podle vynálezu

Antinociceptivní účinek sloučenin podle vynálezu byl testován pomocí fenylchinonem indukovaného Writhingova testu na myších, modifikovaného podle I.C.Hendershot, J.Forsait, J.Pharmacol. Exp. Ther 125, 237 až 240 (1959). Byli použiti samečci NMRI-myši s hmotností 25 až 30 g. Skupinám 10 zvířat pro každou dávku látky byly, 10 minut po intravenózním podání sloučeniny podle vynálezu, každé myši intraperitoneálně aplikovány 0,3 ml 0,02% vodného roztoku fenylchinonu (fenylbenzochinon od firmy Sigma, Deisenhofen; roztok vyrobený přidáním 5 % ethanolu a zahříváním ve vodní lázni při 45 °C). Zvířata byla jednotlivě vsazena do pozorovacích klecí. Pomocí tlačítkového počítadla byl 2 až 20 minut po podání fenylchinonu vyčíslen počet záškubů vyvolaných bolestí (tzv. Writhingovy reakce, tj. stahy těla s protažením zadních končetin).

Z úbytku Writhingových reakcí v závislosti na dávce ve srovnání s paralelně testovanými skupinami zvířat, jimž nebyla aplikována sloučenina podle vynálezu, byly pomocí regresní analýzy (vyhodnocovací program Martens EDV Service, Eckental) vypočteny hodnoty ED₅₀ Writhingovy reakce.

Většina látek byla testována ve standardní dávce 10 mg/kg. Procentuální tlumení (% tlumení) Writhingovy reakce látkou bylo vypočteno podle následujícího vzorce:

$$\% \text{ tlumení} = 100 - \frac{\text{Writhingova reakce ošetřených zvířat}}{\text{Writhingova reakce kontrol, vzorku}} \times 100$$

Výsledky jsou pro zvolené sloučeniny shrnuty v tabulce 1.

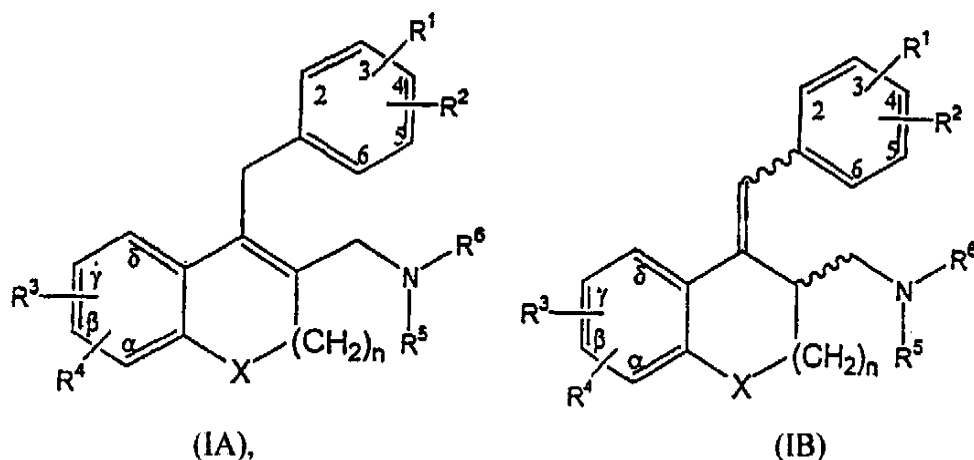
Tabulka 1

Příklad č.	Writhingův test na myších, pokles Writhingovy reakce nebo ED ₅₀ (mg/kg)
2	6,85 (61,5 %)
3	93 %
4e	69 %
4c	84 %
7c	79 %
6a	95 %
6b	91 % (2,15 mg/kg)
6c	78 %

Výsledky uvedené v tabulce 1 ukazují, že sloučeniny podle vynálezu, zejména sloučenina 6b (*E*-(4*RS*)3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)fenol-hydrochlorid), která již při dávce 2,15 mg/kg tělesné hmotnosti vyvolává 91% útlum, jsou in-vivo analgeticky účinné. Zároveň se sloučeniny podle vynálezu málo nebo vůbec nevážou na μ -receptory a nevykazují specifický účinek na δ -receptory.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB



kde

10 R^1 znamená H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

R^2 znamená H, F, Cl, CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

15 R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, O-aryl, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

20 R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě CH₃, C₂₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, CH₂-(C₃₋₇-cykloalkyl) aryl, (C₁₋₆-alkyl)aryl, heterocyklyl nebo (C₁₋₆-alkyl)heterocyklyl

příčemž

25 aryl je zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, p-toluyl, p-methoxyfenyl, xylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované a

heterocyklyl značí pěti-, šesti- nebo sedmičlenný cyklický organický zbytek, obsahující alespoň 1, popř. také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, zvolených ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, přičemž heteroatomy jsou stejné nebo různé a cyklický zbytek může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, nesubstituovaný nebo jednou nebo vícekrát substituovaný,

35 přičemž pod pojmem jednou nebo vícekrát substituovaný u výše uvedených zbytků se rozumí jednoduchá nebo vícenásobná, například dvoj-, troj- nebo čtyřnásobná, substituce jednoho nebo více vodíkových atomů kruhového systému pomocí F, Cl, I, NH₂, SH, OH, CF₃, NO₂, SO₃H, C(O)OH, =O nebo =S, nesubstituovaného C₁₋₆-alkanylu, C₂₋₆-alkenylu, C₂₋₆-alkynylu, O-C₁₋₆-alkylu, -C(O)O-C₁₋₆-alkylu, -C₁₋₆-alkyl-C(O)O-C₁₋₆-alkylu, nesubstituovaného fenylu, benzylylu, naftylu nebo heterocyklylu na jednom, popřípadě více atomech,

X znamená CH₂, O, S, SO nebo SO₂,

40

n je 0, 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená CH_2 , a 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená O, S, SO nebo SO_2 ,

a konfigurace exocyklických dvojných vazeb ve sloučeninách obecného vzorce IB je *E* nebo *Z*,

5

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce IA, ve kterém znamenají nezávisle na sobě R^1 OH, O- CH_3 nebo Cl, R^2 H nebo Cl, R^3 H nebo OH, R^4 H, R^5 a R^6 CH_3 , a X CH_2 , O, S nebo SO, a n je 1 nebo 2, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10

3. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce IA, ve kterém znamenají nezávisle na sobě R^1 3-OH, 2-O- CH_3 , 3-O- CH_3 nebo 4-Cl, R^2 H, 2-Cl nebo 4-Cl, R^3 H, α -OH nebo β -OH, R^4 H, R^5 a R^6 CH_3 , a X CH_2 , O, S nebo SO, a n je 1 nebo 2, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15

4. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce IB, ve kterém znamenají R^1 OH, O- CH_3 nebo Cl, R^2 , R^3 a R^4 H, R^5 a R^6 CH_3 a X CH_2 , O nebo S, a n je 1 nebo 2, a konfigurace exocyklických dvojných vazeb je *E* nebo *Z*, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

20

5. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle nároku 1 nebo 4 obecného vzorce IB, ve kterém znamenají R^1 3-OH, 2-O- CH_3 , 3-O- CH_3 nebo 4-Cl, R^2 , R^3 a R^4 H, R^5 a R^6 CH_3 a X CH_2 , O, nebo S, n je 1 nebo 2, a konfigurace exocyklických dvojných vazeb je *E* nebo *Z*, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

25

6. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle některého z nároků 1 až 5, přičemž tyto sloučeniny jsou ve formě směsi izomerů s endocyklickou dvojnou vazbou podle obecného vzorce IA a exocyklickou dvojnou vazbou podle obecného vzorce IB.

30

7. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle některého z nároků 1 až 6 obecného vzorce IA a/nebo IB, přičemž tyto sloučeniny jsou ve formě racemátu, ve formě čistých enantiomerů nebo ve formě směsi enantiomerů v libovolných míscích poměrech, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

35

8. Cyklické substituované aminomethylsloučeniny podle některého z nároků 1 až 7, přičemž aminosloučeniny jsou zvoleny ze skupiny zahrnující

[1-(4-chlorbenzyl)-3,4-dihydro-naft-2-ylmethyl]-dimethylamin,

40

3-(2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naft-1-yl-methyl)-fenol,

5-(4-chlorbenzyl)-6-dimethylaminomethyl-7,8-dihydro-naft-1-ol,

45

E-(5*RS*)-[5-(4-chlorbenzyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-ylmethyl]-dimethylamin,

Z-(4*RS*)-[5-(4-chlorbenzyliden)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-4-ylmethyl]dimethylamin,

50

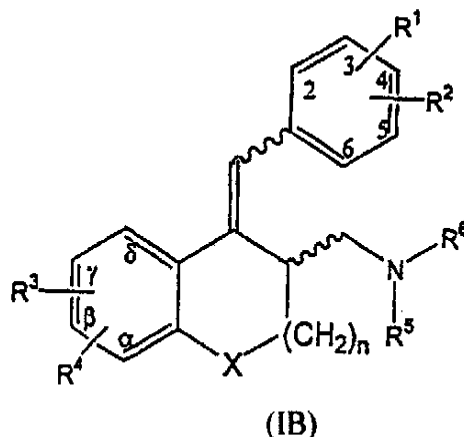
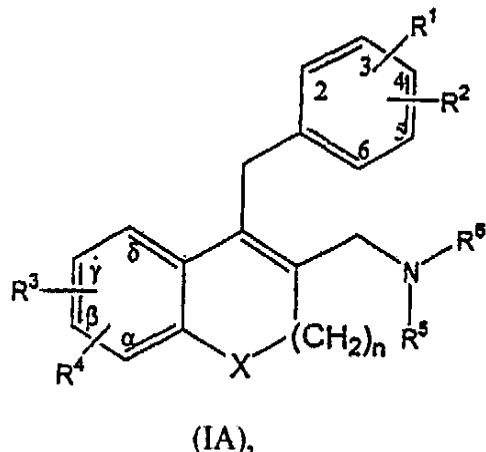
3-(4-dimethylaminomethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-ylmethyl)fenol,

E-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-ylidenmethyl)-fenol
nebo

Z-(4*RS*)-3-(4-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*]oxepin-5-ylidenmethyl)-fenol,
jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména jejich hydrochloridy.

5

9. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce IA a/nebo IB



kde

- 10 R^1 znamená H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

R^2 znamená H, F, Cl, CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂ nebo CF₃, vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

15

R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě H, F, Cl, OH, O-CH₃, O-(C₂₋₆-alkyl), O-(C₃₋₇-cykloalkyl), CH₃, C₂₋₆-alkyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, O-aryl, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

- 20 R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě CH₃, C₂₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, CH₂-(C₃₋₇-cykloalkyl), aryl, (C₁₋₆-alkyl)aryl, heterocyklyl nebo (C₁₋₆-alkyl)heterocyklyl,

příčemž aryl je zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, *p*-toluyl, *p*-methoxyfenyl, xylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované a

25

heterocyklyl značí pěti-, šesti- nebo sedmičlenný cyklický organický zbytek, obsahující alespoň 1, popř. také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, zvolených ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, přičemž heteroatomy jsou stejné nebo různé a cyklický zbytek může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, nesubstituovaný nebo jednou nebo vícekrát substituovaný,

30

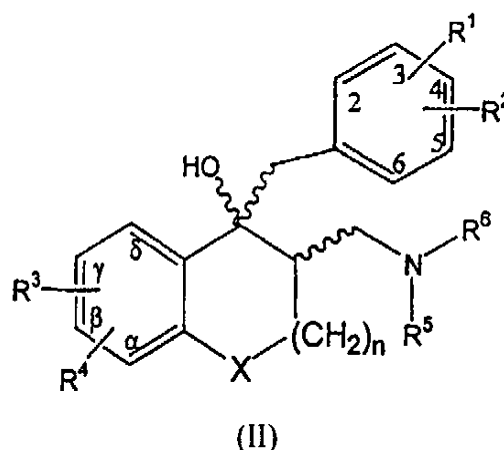
příčemž případné substituenty mají v nároku 1 uvedený význam,

X znamená CH₂, O, S, SO nebo SO₂,

- 35 n je 0, 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená CH₂, a 1, 2 nebo 3, jestliže X znamená O, S, SO nebo SO₂,

a konfigurace exocyklických dvojných vazeb ve sloučeninách obecného vzorce IB je *E* nebo *Z*,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krok (a) způsobu, který zahrnuje reakci terciárního alkoholu obecného vzorce II



kde R^1 až R^6 , X a n jsou definovány výše, s kyselinou,

5

příčemž se popřípadě sloučeniny obecných vzorců IA a/nebo IB, ve kterých X znamená S , v kroku (d) způsobu převádějí za použití oxidačního prostředku na odpovídající sloučeniny obecných vzorců IA a/nebo IB, ve kterých X znamená SO a/nebo SO_2 ,

10

příčemž se popřípadě po kroku (a) způsobu a popřípadě před nebo po kroku (d) způsobu provádí krok (e) pro převedení sloučenin obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^3 a R^4 znamená $O-CH_3$, na sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých odpovídající zbytek nebo zbytky R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH ,

15

příčemž se popřípadě po krocích (a) resp. (d) resp. (e) provádí krok (f) způsobu, který zahrnuje převedení sloučenin vzorce IA a/nebo IB na jejich farmaceuticky přijatelné soli,

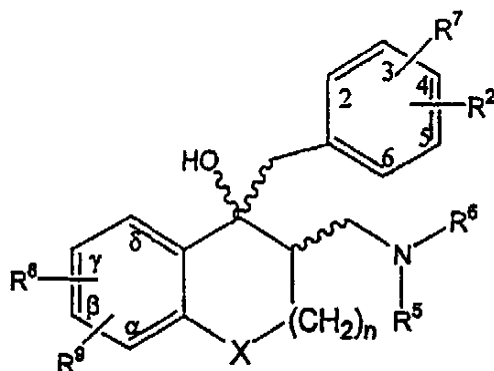
20

příčemž se popřípadě po kroku (a) nebo před nebo po kroku (d) nebo před nebo po kroku (e) nebo po kroku (f) způsobu, provádí krok (g) způsobu, který zahrnuje separaci sloučenin obecného vzorce IA a IB nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

25

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krok (a) obsahuje reakci terciárního alkoholu obecného vzorce II, ve kterém alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^3 a R^4 znamená $O-CH_3$, na sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB, ve kterých zbytky R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH , příčemž odpovídající zbytky R^1 , R^3 a R^4 terciárního alkoholu obecného vzorce II znamenají $O-CH_3$, s reakčním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující bromovodík v ledové kyselině octové, koncentrovanou kyselinu bromovodíkovou a kyselinu methansulfonovou/methionin.

11. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že před krokem (a) způsobu se provádí krok (b) způsobu, který obsahuje převedení terciárního alkoholu obecného vzorce III



(III)

kde R^2 , R^5 , R^6 , X a n jsou definovány jako v nároku 9,

R^7 znamená H , F , Cl , $O-CH_3$, $O-(C_{2-6}\text{-alkyl})$, $O-(C_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $O-CH_2\text{-fenyl}$, $O-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, kde R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě CH_3 , $C_{2-6}\text{-alkyl}$ nebo fenyl, a dále znamená CH_3 , $C_{2-6}\text{-alkyl}$, CH_2F , CHF_2 nebo CF_3 , vždy v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 fenylového kruhu,

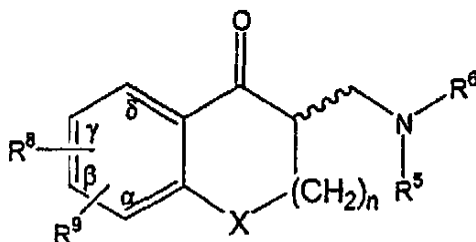
R^8 a R^9 znamenají nezávisle na sobě H , F , Cl , $O-CH_3$, $O-(C_{2-6}\text{-alkyl})$, $O-(C_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $O-CH_2\text{-fenyl}$, $O-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, kde R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě CH_3 , $C_{2-6}\text{-alkyl}$ nebo fenyl, a dále znamená CH_3 , $C_{2-6}\text{-alkyl}$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $O\text{-aryl}$, aryl nebo heterocyklyl, vždy v poloze α , β , γ a/nebo δ aromatického kruhu,

a alespoň jeden ze zbytků

R^7 , R^8 a R^9 je $O-CH_3$, $O-(C_{2-6}\text{-alkyl})$, $O-(C_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $O-CH_2\text{-fenyl}$, $O-SiR^{10}R^{11}R^{12}$,

na terciární alkohol obecného vzorce II definovaném v nároku 9, ve kterém R^1 , R^3 a R^4 znamenají OH , když odpovídající zbytky R^7 , R^8 a R^9 ve vzorci III představují $O-CH_3$, $O-(C_{2-6}\text{-alkyl})$, $O-(C_{3-7}\text{-cykloalkyl})$, $O-CH_2\text{-fenyl}$ nebo $O-SiR^{10}R^{11}R^{12}$.

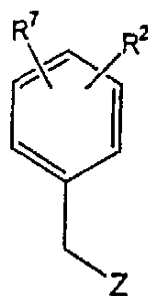
12. Způsob podle některého z nároků 9 až 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že pro výrobu terciárních alkoholů obecného vzorce II nebo III se před kroky (a) resp. (b) způsobu provádí krok (c), který zahrnuje reakci ketonu obecného vzorce IV



(IV)

kde R^5 , R^6 , X a n jsou definovány v nároku 9, a R^8 , R^9 jsou definovány v nároku 11,

s organokovovou sloučeninou obecného vzorce V

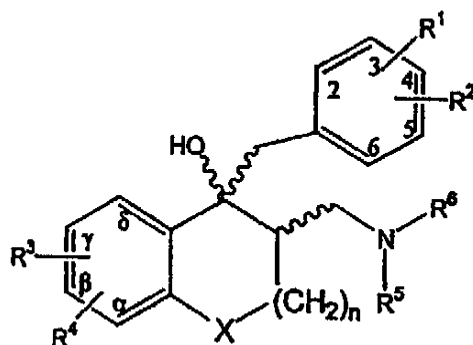


(V)

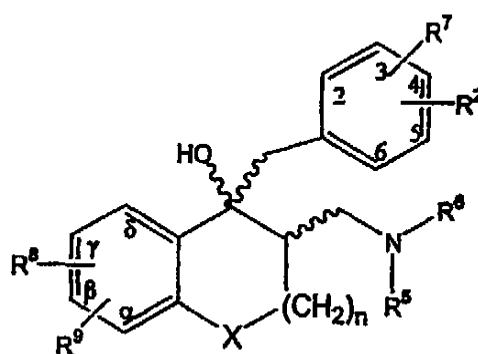
kde R^2 je definován v nároku 9, R^7 je definován v nároku 11 a Z znamená $MgCl$, $MgBr$, MgI nebo Li .

5

13. Terciární alkohol obecného vzorce II nebo III



(II),



(III)

kde R^1 až R^6 , X a n jsou definovány jako v nároku 9 a R^7 až R^9 jsou definovány jako v nároku 11.

10 14. Lékivo obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce IA a/nebo IB nebo farmaceuticky přijatelnou sůl podle některého z nároků 1 až 8.

15 15. Použití sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle některého z nároků 1 až 8 pro výrobu léčiva pro léčení bolesti.

16 16. Použití sloučeniny obecného vzorce IA a/nebo IB nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle některého z nároků 1 až 8 pro výrobu léčiva pro léčení močové inkontinence, svědění, ušního tinnitu a/nebo průjmů.

20 17. Farmaceutické kompozice obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce IA a/nebo IB nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl podle některého z nároků 1 až 8 a jednu nebo více farmaceutických pomocných látek.

25