

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 248

(13) Druh dokumentu: **B6**

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1999-4571**
(22) Přihlášeno: **24.06.1998**
(30) Právo přednosti: **30.06.1997 US 1997/885944**
(40) Zveřejněno: **14.06.2000**
(Věstník č: **06/2000**)
(47) Uděleno: **19.01.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **17.03.2004**
(Věstník č: **3/2004**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/004026**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/001416**

(51) Int. Cl. :
C 07 C 211/00
C 07 C 211/35
A 61 K 31/13
A 61 P 33/06
A 61 P 37/02
A 61 P 1/16

(73) Majitel patentu:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA, Frankfurt am Main, DE

(72) Původce:

Gold Markus, Nauheim, DE
Danysz Wojciech, Nidderau, DE
Parsons Christopher Graham Raphael, Praunheim, DE
Kalvinsh Ivars, Salaspils, LV
Kauss Valerjans, Riga, LV
Jirgensons Aigars, Riga, LV

(74) Zástupce:

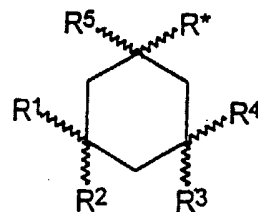
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

1-Aminocyklohexanový derivát a farmaceutická kompozice na jeho bázi

(57) Anotace:

1-Aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I, kde R^* představuje skupinu vzorce $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$, kde součet $n+m$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a R^1 až R^9 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 , R^4 a R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli, s vyloučením 1-methylamino-1,3,3,5-tetramethylcyklohexanu. Použití 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I, kde R^* má shora uvedený význam a R^1 až R^9 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a jeho farmaceuticky vhodných solí; pro výrobu léčiva pro léčení živočichů, kde léčení spočívá v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C. Farmaceutická kompozice na bázi sloučeniny vzorce I.



CZ 293248 B6

1–Aminocyklohexanový derivát a farmaceutická kompozice na jeho bázi

Oblast techniky

5

Vynález se týká určitých 1–aminocyklohexanových derivátů, jejichž použití pro výrobu léčiv a farmaceutických kompozic na jejich bázi. Tyto sloučeniny, působí systémově jako antagonisté receptoru pro NMDA a hodí se pro léčbu chorob CNS, které zahrnují poruchy glutamátového transmise.

10

Dosavadní stav techniky

Antagonismus glutamátových receptorů N–methyl–D–aspartátového (NMDA) typu má potenciálně široké terapeutické uplatnění (19). Funkční inhibice receptorů pro NMDA může být dosaženo prostřednictvím účinku na různých rozpoznávacích místech, jako jsou například primární přenosové místo, strychnin–nesenzitivní glycinové místo (glycin_α), polyminové místo a fencyklidinové místo umístěné uvnitř kationtového kanálu. Kanálové blokátory receptoru pro NMDA fungují nekompetitivním způsobem v závislosti na „používání“, což znamená, že obvykle blokují kanál v otevřeném stavu. Tato závislost na používání byla interpretována, že silnější aktivace receptoru by měla vést k většímu stupni antagonismu. Z takového způsobu účinku dále vyplývalo, že tato třída antagonistů může být zejména užitečná v případech nadměrné aktivace receptorů pro NMDA, jako jsou epilepsie, ischemie a trauma. Avšak první klinické zkušenosti se selektivním vysoce afinitním, na používání silně závislým nekompetitivním antagonistou receptoru pro NMDA (+)–5–methyl–10,11–dihydro–5H–dibenzocyclohepten–5,10–imin maleátem ((+)–MK–801) byly zklamáním. Zejména terapeutická účinnost u epilepsie byla slabá při výskytu určitých psychotropních vedlejších účincích pozorovaných v terapeutických dávkách. Tato pozorování spolu s faktem, že u jedinců s abusem fencyklidinu se vyskytovaly podobné psychotropní symptomy, vedla k závěru, že nekompetitivní antagonismus receptorů pro NMDA není perspektivním terapeutickým přístupem.

Avšak použití podrobnějších elektrofyziologických metod ukazuje, že neexistuje rovnítko mezi různými nekompetitivními antagonisty, protože faktory tohoto účinku, jako jsou rychlost blokady receptoru (kinetika plus–minus) a závislost na voltáži, mohou určovat farmakodynamické rysy *in vivo*, tj. také terapeutickou bezpečnost. Paradoxně může být žádoucí použít látky s nízkou až mírnou, spíše než vysokou afinitou. Tyto výsledky podnítily přehodnocení koncepce nekompetitivního antagonismu receptorů pro NMDA ve vývoji léku (19,22).

V současnosti je mnoho takových látek v různých stádiích vývoje, například karvedilol, ADCL, ES 242S, remacemid, felbamát a budipin. Na druhou stranu nekompetitivní antagonisté receptoru pro NMDA, jako jsou například amantadin a memantin, které splňují výše uvedená kritéria, byly klinicky používány několik let v léčbě Parkinsonovy nemoci a demence a jen vzácně se u nich vyskytují v terapeutických dávkách nežádoucí účinky.

Z dosavadního stavu techniky se nárokovaným sloučeninám nejvíce blíží sloučeniny popsané v Eur. J. Pharmacol. 347(2/3), 1998, 183–187, EP–A–446570 a C. A., sv. 85, č. 13 z 27. 9. 1996, abstrakt č. 93 655.

Podstata vynálezu

50

S ohledem na výše zmíněné důkazy jsme vyvinuly celou řadu nekompetitivních antagonistů receptoru pro NMDA na bázi 1–aminoalkylcyklohexanu. Předkládaná studie byla zaměřena na srovnání antagonistických vlastností derivátů 1–aminoalkylcyklohexanu vůči receptoru pro

NMDA v receptorově-vazebných studiích, v experimentech políčkové aktivace, v testování excitotoxicity *in vitro*, na třech konvulzních modelech a na dvou modelech porušení motoriky.

Substituenty těchto 1-aminoalkylcyklohexanů jsou detailně uvedeny v Tabulce 6.

5

Bylo prokázáno, že určité 1-aminoalkylcyklohexany mají výraznou a nepředvídatelnou antagonistickou aktivitu vůči receptoru pro NMDA. V důsledku výše zmíněné vlastnosti jsou tyto látky vhodné k léčbě širokého pole nemocí CNS, které zahrnují poruchy glutamátergní transmise, zejména ve formě farmaceutického preparátu, v kterém jsou přítomny spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými diluenty, nosiči nebo excipienty.

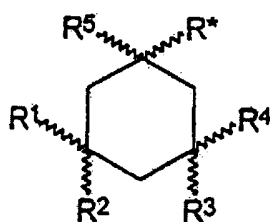
10

Úkolem předkládaného vynálezu je zajistit nové farmaceutické sloučeniny, které jsou antagonisy receptoru pro NMDA na bázi 1-aminoalkylcyklohexanu, a jejich farmaceutické preparáty. Dalším úkolem předkládaného vynálezu je zajistit novou metodu léčby, eliminace, zmírnění nebo paliace nežádoucích chorob CNS, které zahrnují poruchy glutamátergní transmise, za použití takové sloučeniny definované v předkládaném vynálezu nebo farmaceutického preparátu obsahující totožnou sloučeninu. Dalším předmětem předkládaného vynálezu je zajištění procesu výroby řečených látek na bázi 1-aminoalkyl-cyklohexanu. Dodatečné úkoly předkládaného vynálezu budou patrné z dalšího textu a ještě další budou zřejmé každému znalému oboru.

15

V základním provedení je předmětem vynálezu 1-aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I

20



(I),

kde

25

R^{*} představuje skupinu vzorce



30

kde součet $n+m$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze symbolů R¹, R⁴ a R⁵ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

35

a jejich farmaceuticky vhodné soli, s vyloučením 1-methylamino-1,3,3,5-tetramethylcyklohexanu.

40

Ve výhodných provedeních vynálezu v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R¹ až R⁵ představují methylskupiny, nebo R¹ představuje ethylskupinu, nebo R² představuje ethylskupinu, nebo R³ představuje ethylskupinu, nebo R⁴ představuje ethylskupinu, nebo R⁵ představuje ethylskupinu, nebo R⁵ představuje propylskupinu, nebo R⁶ nebo R⁷ představuje methylskupinu, nebo R⁶ nebo R⁷ představuje ethylskupinu, přičemž v každém jednotlivém provedení mají ostatní symboly význam uvedený ve výše uvedeném základním provedení vynálezu.

45

V nejvýhodnějším provedení je 1-aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I zvolen ze souboru sestávajícího z

- 5 1- amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu,
 1- amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyklohexanu,
 1- amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyklohexanu,
 1- amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyklohexanu,
 1- amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyklohexanu,
 1- amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 10 1- amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 N-methyl-1- amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu a
 N-ethyl-1- amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu;

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

- 15
 20 Předmětem vynálezu je dále také 1-aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I, kde R* má výše uvedený význam a R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a jeho farmaceuticky vhodné soli, pro použití pro léčení živočichů, kde léčení spočívá v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C.

- 25 Předmětem vynálezu je dále také použití 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I, kde R* má výše uvedený význam a R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a jeho farmaceuticky vhodné soli, pro výrobu léčiva pro léčení živočichů, kde léčení spočívá v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C.

- 30 Předmětem vynálezu je konečně také farmaceutická kompozice pro léčení živočichů spočívající v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje pro dané léčení účinné množství 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I, kde R* má výše uvedený
 35 význam a R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo jeho farmaceuticky vhodné soli v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným ředidlem excipientem nebo nosičem.

- 40 Při všech třech posledně uvedených aspektech vynálezu se jako 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I přednostně používá některé z výše uvedených výhodných sloučenin vzorce I.

- 45 Následuje podrobnější popis vynálezu. Tento popis a dále uvedené příklady provedení jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nejsou míněny jako omezující.

Příprava 3-propyl-5,5-dimethyl-2-cyklohexen-1-onu (1-7)

Roztok 3-ethoxy-5,5-dimethyl-2-cyklohexen-1-onu (1) (5,04 g, 30 mmol) v éteru byl po kapkách přidán k promíchanému roztoku k propylmagnézium jodidu připraveného z 90 mg magnézia a 90 mmol 1-jodpropanu v 60 ml éteru. Po promíchání trvajícím 1 hodinu při pokojové teplotě byla reakční směs podrobena reakci s 5% roztokem H₂SO₄. Organická fáze byla oddělena, promyta solným roztokem, vysušena pomocí MgSO₄ a odpařena za vzniku hrubého oleje, který byl separován na sloupci silika gelu a eluován směsí hexan-ethyl acetátu. Cyklohexanon (1-7) byl získán ve formě bezbarvého oleje (2,0 g, 70%). ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,92 (3H, t, J = 7 Hz); 1,03 (6H, s); 1,3 – 1,75 (2H, m); 2,16 (2H, t, J = 7 Hz); 2,17 (2H, d, J = 1,5 Hz); 2,21 (2H, s); a 5,87 ppm (1H, t, J = 1,5 Hz).

Následující známé cyklohexanony 1 byly použity k přípravě sloučenin 2:

- 15 1-1 (R¹ = R² = R³ = H) (komerčně dostupný),
1-2 (R³ = Me)* (komerčně dostupný),
1-3 (R² = R³ = Me) (komerčně dostupný),
1-4 (R¹ = R² = Me) (2),
1-5 (R¹ = R² = R³ = Me) (komerčně dostupný),
 20 1-6 (R¹ = R² = Me, R³ = Et) (3),
 *Rⁿ = H, pokud vynecháno

Další výchozí materiály 1 jsou připraveny stejným nebo podobným způsobem.

25 Obecný postup pro přípravu cyklohexanonů 2.

Bezvodý chlorid měďnatý (1) (7,5 mmol) byl přidán k ochlazenému roztoku jodidu alkyl-hořečnatého (15–18 mmol) v éteru. Směs byla promíchávána v inertní atmosféře po dobu 5 minut a roztok 2-cyklohexen-1-onu 1 (10 mmol) v éteru byl po kapkách přidán při udržení teploty pod -5 °C. Po přidání ketonu byla reakční směs promíchávána po dobu 1 hodiny a opatrně neutralizována nasyceným roztokem chloridu amonného. Tradiční postup Grignardovy reakce vedl k dosažení hrubého materiálu, který byl separován na sloupci silikagelu a eluován směsí petrol-éteru a ethylacetátu. Cyklohexanony 2 byly získány ve formě olejů.

35 Výtěžky a ¹H NMR spektrální data sloučenin 2 jsou uvedeny v Tabulce 1.

Následující známé cyklohexanony 2 byly použity k přípravě sloučenin 3:

- 40 2-1 (R⁴ = Me)* (komerčně dostupný),
2-2 (R = Et) (4),
2-3 (R⁴ = Pr) (5),
2-4 (R³ = R⁴ = Me) (6),
2-5 (R³ = Me, R⁴ = Me) (7),
2-6 (R³ = Me, R⁴ = Pr) (8),
 45 2-7 (R¹ = R⁴ = Me) (8),
2-8 (R² = R³ = R⁴ = Me) (10),
2-9 (R² = R³ = Me, R⁴ = Et), (11),
2-13 (R¹ = R² = R³ = R⁴ = Me) (komerčně dostupný),
2-14 (R¹ = R² = R³ = Me, R⁴ = Et) (10),
 50 2-15 (R¹ = R² = R³ = Me, R⁴ = Pr) (10),
 *Rⁿ = H, pokud vynecháno

Další meziproductové cyklohexanony 2 jsou připraveny stejným nebo podobným způsobem. Cyklohexanony 2 byly použity k přípravě sloučenin 3:

55

Obecný postup pro přípravu alkylcyklohexanolů 3.

Éterový roztok jodidu alkylhořečnatého (3–4 ekvivalenty) byl po kapkách přidán k ochlazenému roztoku cyklohexanonu 2 v éteru. Směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny při okolní teplotě a pečlivě promíchána s nasyceným vodným chloridem amonným.

Tradiční postup Grignardovy reakce vedl ke vzniku diastereomerních alkoholů 3, které byly separovány na sloupci silika gelu a eluovány směsí petroléru a ethylacetátu.

Výtěžky a ^1H NMR spektrální data sloučenin 3 jsou uvedeny v Tabulce 2.

Následující známé cyklohexanoly 3 byly použity k přípravě sloučenin 4:

3-1 ($(\text{R}^3)(\text{R}^4) = \text{R}^5 = \text{Me}$)* (9), tj. R^3 nebo R^4 a R^5 jsou Me.

3-4 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$) (12),

3-5 ($\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$) (13),

3-7 ($\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Me}$) (14),

3-8 ($\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Me}$) (10),

3-13 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Me}$) (10),

3-14 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{Et}$) (15),

* $\text{R}^n = \text{H}$, pokud vynecháno

Další meziproduktové cyklohexanoly 3 jsou připraveny stejným nebo podobným způsobem.

Obecný postup pro přípravu 1-alkyl-1-azidocyklohexanů 4.

Alkohol 3 byl smíšen s 1,7 – 2 N roztokem kyseliny hydrazové (10–13 ekvivalentů) v chloroformu a ochlazen v ledové lázni. Poté byl po kapkách přidán roztok TiCl_4 (1,2 ekvivalentů) v chloroformu, zatímco teplota byla udržována pod 5°C . Směs byla promíchávána po dobu 24 hodin, chromatografována na sloupci oxidu hlinitého a eluována chloroformem. Odpařením solventu byly získány diastereomerní azidy 4, které byly purifikovány chromatografií na silika gelu a eluovány lehkým petrolérem.

Výtěžky a ^1H NMR spektrální data sloučenin 4 jsou uvedeny v Tabulce 3.

Další meziproduktové 1-alkyl-1-azidocyklohexany 4 jsou připraveny stejným nebo podobným způsobem.

Příprava 1-nitromethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexenu (6).

Roztok 3,3,5,5-tetramethylcyklohexanonu (2-13) (1,54 g, 10 mmol) a ethylendiaminu (60 mg) v nitromethanu (45 ml) byl zahříván pod zpětným chlazením v argonové atmosféře po dobu 25 hodin. Poté byl ve vakuu odebrán nadbytek nitromethanu, reziduum bylo purifikováno chromatograficky na silika gelu a eluováno směsí hexan-ethyl acetátu (6:1). Bylo získáno 1,2 g (61%) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,96 a 1,03 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,34 (2H, s, 4- CH_2); 1,82 (2H, br s, 6- CH_2); 4,80 (2H, s, CH_2NO_2) a 5,64 ppm (1H, br s, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$).

Příprava ethyl 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylidenacetátu (7).

K promíchanému roztoku triethyl fosfonoacetátu (49,32 g, 0,22 mol) v suchém THF (180 ml) byl přidán pod argonem za stálého chlazení studenou vodou NaH (8,8 g, 0,22 mol, 60% suspenze v minerálním oleji). Promíchávání pokračovalo po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě a poté byl během 10 minut přidán roztok 3,3,5,5-tetramethylcyklohexanonu (2-13) (30,85 g, 0,2 mol)

a výsledná směs byla zahřívána pod zpětným chlazením po dobu 22 hodin. Roztok byl nalit na led (400 g), produkt byl extrahován éterem (4 x 150 ml) a roztok vysušen síranem hořečnatým. Po zakoncentrování ve vakuu bylo olejové reziduum destilováno při 145 °C (11 mm) za vzniku 36,8 g (86%) sloučeniny 6 ve formě oleje.

5

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,96 a 0,98 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,27 (3H, t, CH_3 -ethyl); 1,33 (2H, m, cyklohexan 4- CH_2); 1,95 a 2,65 (2H, q, CH_2 -ethyl) a 5,69 ppm (1H, s, =C-H).

10 Příprava ethyl 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylacetátu (8).

Ethyl 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylidenacetát (Z) (4,48 g, 20 mmol) v ethanolu (100 ml) byl hydrogenován pomocí 10% Pd/C (0,22 g, 5 váhových %) při 10 atm. Po dobu 18 hodin. Filtrací přes Celite^(tm) a odpaření vedlo k získání 4,28 g (95%) sloučeniny 8 ve formě oleje.

15

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,89 a 1,02 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3 -ethyl); 0,6 – 1,55 (7H, m, protony kruhu); 2,13 (2H, m, 2- CH_2); a 4,12 ppm (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2 -ethyl).

20 Příprava 2-methyl-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-propan-2-olu (9).

Roztok ethyl 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylacetátu (8) (2,26 g, 10 mmol) v éteru (20 ml) byl po kapkách přidán k 2M roztoku jodidu methylhořečnatého v éteru (20 ml) během 15 minut za stálého chlazení ledovou vodou. Směs byla vařena pod zpětným chlazením po dobu 2 hodin, ochlazena a doplněna nasyceným vodným NH_4Cl . Po tradičním postupu byl produkt purifikován na sloupci silika gelu, eluován směsí hexanu-ethylacetátu (20:1), což vedlo ke vzniku 1,7 g (80%) sloučeniny 9 ve formě oleje.

25

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,86 a 1,00 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,23 (6H, s, α - CH_3); 1,36 (2H, d, $J = 5$ Hz, - CH_2); 0,6 – 2,04 ppm (8 H, m, protony a OH skupiny kruhu).

30

Příprava 2-methyl-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-propyl-2-azidu (10).

Boron trifluorid éterát (0,77 g, 0,69 ml, 5,44 mmol) byl po kapkách přidán k promíchanému roztoku 2-methyl-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-propan-2-olu (9) (0,96 g, 4,53 mmol) a trimethylsilyl azidu (0,63 g, 0,72 ml, 5,44 mmol) v benzenu (10 ml). Po promíchávání trvajícím 24 hodin při pokojové teplotě byla směs nalita do vody (20 ml). Organická fáze byla separována a promyta nasyceným vodným NaHCO_3 (10 ml) a salinickým roztokem (10 ml). Roztok byl vysušen pomocí MgSO_4 , zfiltrován a zakoncentrován. Hrubý produkt byl purifikován na sloupci silika gelu, eluován hexanem, což vedlo ke vzniku 0,56 g (52%) sloučeniny 10 ve formě oleje.

35

40

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,87 a 1,01 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,27 (6H, s, α - CH_3); 1,36 (2H, d, $J = 5$ Hz, - CH_2); 0,6 – 1,85 ppm (7 H, m, protony kruhu).

45 Příprava 2-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-ethanolu (11).

Roztok ethyl 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylacetátu (8) (1,8 g, 8,0 mmol) v éteru (30 ml) byl po kapkách přidán k promíchané suspenzi lithium aluminium hydridu (0,9 g, 24,0 mmol) v éteru (30 ml), který byl ochlazen v ledové lázni. Reakční směs byla vařena pod zpětným chlazením po dobu 3 hodin, ochlazena a reziduální lithium aluminium hydrid byl odstraněn vodou. Vodná vrstva byla separována a dvakrát extrahována éterem. Kombinované éterové fáze byly promyty salinickým roztokem, vysušeny pomocí MgSO_4 , zfiltrovány a odpařeny. Hrubý produkt byl purifikován chromatograficky na silika gelu, eluován směsí hexanu-ethylacetátu (4:1), což vedlo ke vzniku 1,2 g (79%) sloučeniny 11 ve formě oleje.

50

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,89 a 1,00 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,44 (2H, q, $J = 7$ Hz, 2- CH_3); 0,55 – 1,95 (8H, m, protony a OH skupiny kruhu) a 3,70 ppm (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2O).

5

Příprava 2-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-ethylmethansulfonátu (12).

Roztok methansulfonyl chloridu (1,03 g, 0,7 ml, 9,0 mmol) v suchém benzenu (20 ml) byl po kapkách přidán k promíchanému roztoku 2-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-ethanolu (11) (1,1 g, 6,0 mmol) a triethylaminu (1,2 g, 1,7 ml, 12 mmol) v benzenu (40 ml) za stálého chlazení v ledové lázni. Reakční směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, poté zfiltrována na krátké koloně silika gelu a eluována benzenem. Odpaření solventu vedlo ke vzniku 1,48 g (94%) sloučeniny 12 ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,88 a 0,98 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_3); 1,62 (2H, q, $J = 7$ Hz, 2- CH_2); 0,65 – 2,0 (7H, m, protony kruhu), 3,0 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-SO}_2$) a 4,29 ppm (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2O).

15

Příprava 2-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-ethylazidu (13).

20

Směs azidu sodného (2,27 g, 34,2 mmol), 2-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-ethylmethansulfonátu (12) (1,46 g, 5,57 mmol) a dimethylsulfoxidu (20 ml) byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 48 hodin, naředěna vodou (50 ml) a extrahována éterem (3 x 30 ml). Organická fáze byla promyta salinickým roztokem (30 ml), vysušena pomocí (MgSO_4), zfiltrována a odpařena. Hrubý produkt byl purifikován chromatograficky na silika gelu, eluován hexanem, což vedlo ke vzniku 0,93 g (80%) sloučeniny 13 ve formě oleje.

25

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,87 a 0,99 (celkově 12H, oba s, cyklohexan 3,5- CH_2); 0,55 – 1,9 (7H, m, protony kruhu) a 3,31 ppm (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2N_3).

30

Příprava N-formyl-1,3,3,5,5-tetramethylcyklohexanaminu (14-1).

K důkladně promíchanému roztoku 1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanolu (3-13) (2,7 g, 15,6 mmol) a trimethylsilyl kyanidu (2,36 g, 23,8 mmol) v kyselině octové (2,5 ml) byla pod argonem přidána 98% kyselina sírová (4,66 g, 47,6 mmol) při udržení teploty pod -5 °C. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 22 hodin, poté nalita na led (100 g), neutralizována 50% roztokem NaOH na pH 7 a extrahována éterem (3 x 30 ml). Kombinované éterové fáze byly promyty salinickým roztokem (50 ml), poté vysušeny pomocí MgSO_4 a odpařeny. Krystalické reziduum nažloutlé barvy bylo podrobeno reakci s acetonitrilem a zfiltrováno, což vedlo ke vzniku 2,5 g (80 %) sloučeniny 14-1 ve formě bílých krystalů, teplota tání (m.p. 104 až 106 °C).

35

40

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,91 a 0,93 (celkově 6H, oba s, 3,5- $\text{CH}_{2\text{eq}}$); 1,08 (2H, m, 2,6- CH_{eq}); 1,13 a 1,15 (celkově 6H, oba s, 3,5- $\text{CH}_{2\text{ax}}$); 1,25 (2H, m, 4- CH_2); 1,32 a 1,38 (celkově 3H, oba s, 1- CH_3); 1,70 a 2,12 (celkově 2H, oba d, 14,7 Hz, 2,6- CH_{ax}); 5,30 a 5,60 (celkově 1H, oba br s, NH); 8,05 a 8,30 ppm (celkově 1H, oba d, 2,0 a 12,7 Hz, resp., HCO).

45

Příprava N-acetyl-1,3,3,5,5-tetramethylcyklohexanaminu (14-2).

K důkladně promíchanému roztoku 1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanolu (3-13) (3,0 g, 17,65 mmol) v acetonitrilu (20 ml) byla po kapkách přidána dýmavá HNO_3 při teplotě pod 45 °C. Výsledná směs byla míchána při teplotě 45 až 50 °C po dobu 6 hodin, poté ochlazená, nalita do vody (30 ml) a neutralizována vodným NH_3 . Vodná fáze byla extrahována éterem (3 x 30 ml). Kombinované éterové fáze byly promyty salinickým roztokem (30 ml), poté vysušeny pomocí MgSO_4 , zfiltrovány a odpařeny. Hrubý produkt byl krystalizován ze studeného acetonitrilu, což

50

vedlo ke vzniku 2,23 g (60%) sloučeniny 14-2 ve formě bílých krystalů, teplota tání (m.p. 110 °C).

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,90 a 1,12 (celkově 12H, oba s, 3,5-CH₃); 1,33 (3H, s, 1-CH₃); 1,88 (3H, s, CH₃C=O); 0,75 – 2,25 (6H, m, protony kruhu) a 5,3 ppm (1H, br s, NH).

Příprava N-methoxykarbonyl-N,1,3,3,5,5-hexamethylcyklohexanaminu (15).

K jedné porci suspenze N,1,3,3,5,5-hexamethylcyklohexanamin hydrochloridu (5-20) (1,13 g, 5,13 mmol) a Na₂CO₃ (1,63 g, 15,4 mmol) v THF (30 ml). Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin, poté naředěna vodou (50 ml) a extrahována éterem (3 x 30 ml). Kombinované éterové fáze byly promyty 10% K₂SO₄, salinickým roztokem, vysušeny pomocí MgSO₄, zfiltrovány a odpařeny. Hrubý produkt byl purifikován chromatograficky a eluován směsí hexan-ethylacetát (6:1), což vedlo ke vzniku 0,90 g (78%) sloučeniny (15) ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,93 a 1,07 (celkově 12H, oba s, 3,5-CH₃); 1,23 (3H, s, 1-CH₃); 1,0 – 1,4 (4H, m, 4-CH₃ a 2,6-CH₂); 2,56 (2H, d, J = 14 Hz, 2,6-CH₂); 2,87 (3H, s, CH₃N) a 3,64 ppm (3H, s, CH₃O).

Příprava ethyl (3,3,5,5-tetramethylcyklohexyliden)kyanoacetátu (16).

Směs 3,3,5,5-tetramethylcyklohexanonu (2-13) (2,64 g, 17 mmol), ethylkyanoacetátu (1,93, 17 mmol), kyseliny octové (0,2 ml) a amonium acetátu (0,2 g) v benzenu byla zahřívána pod zpětným chlazením v Dean-Starkově přístroji po dobu 10 hodin. K této směsi byl přidán benzen (30 ml) a salinický roztok (30 ml), organická vrstva byla separována, vysušena pomocí Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Hrubý produkt byl purifikován chromatograficky a eluován hexanem, což vedlo ke vzniku 2,0 g (50%) sloučeniny (16) ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,01 (6H, s, 3,5-CH₃); 1,05 (6H, s, 3,5-CH₃); 1,34 (3H, t, J = 7 Hz, ethyl-CH₃); 1,42 (2H, s, 4-CH₂); 2,46 a 2,79 (celkově 4H, oba s, 2,6-CH₂); a 4,29 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH₂O).

Příprava ethyl (1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexyliden)kyanoacetátu (17).

K ochlazenému roztoku jodidu alkylhořečnatého (připraveného z magnézia (0,46 g, 19,2 mmol) a jodomethanu (2,84 g, 20 mmol) v éteru (12 ml) byl přidán bezvodý chlorid měďnatý (1) (0,8 g, 8 mmol). Směs byla promíchávána v inertní atmosféře po dobu 5 minut a po kapkách byl přidán roztok ethyl (3,3,5,5-tetramethylcyklohexyliden)kyanoacetátu (16) (2 g, 8 mmol) v éteru (10 ml) za teploty pod -15 °C. Po přidání ketonu byla reakční směs promíchávána po dobu 3 hodin a pečlivě neutralizována nasyceným vodným roztokem NH₄Cl. Tradiční postup Grignardovy reakce vedl ke vzniku hrubého materiálu, který byl separován na sloupci silika gelu a eluován směsí petroléteru-ethylacetátu (20:1), což vedlo ke vzniku 1,0 g (47%) sloučeniny (17) ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,98 (9H, s, 3,5-CH₃ a 1-CH₃); 1,06 (6H, s, 3,5-CH₃); 1,31 (3H, t, J = 7 Hz, ethyl-CH₃); 1,2 – 1,5 (6H, m, protony kruhu); 3,41 (1H, s, α-CH) a 4,25 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH₂O).

Příprava 1-kyanomethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu (18).

Směs ethyl (1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexyliden)kyanoacetátu (17) (1 g, 3,7 mmol), LiCl (0,05 g) a vody (0,15 ml) v DMSO (2,5 ml) byl zahříván při teplotě 150 až 160 °C po dobu 4 hodin. Roztok byl nalit do vody (70 ml) a extrahován éterem (4 x 20 ml). Éter byl promyt salinickým roztokem (2x50 ml) vysušen pomocí Na₂SO₄, zfiltrován a odpařen. Hrubý materiál

byl purifikován na sloupci silika gelu a eluován směsí petroléru–ethylacetátu (20:1), což vedlo ke vzniku 0,66 g, (94%) sloučeniny (18) ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,98 (9H, s, 3,5-CH₃_{eq} a 1-CH₃); 1,02 (6H, s, 3,5-CH₃_{ax}); 1,21 (3H, s, protony kruhu); 1,31 (3H, s, protony kruhu) a 2,31 ppm (2H, s, CH₂CN). IR (čistě) ν_{CN} = 2242 cm⁻¹.

Obecný postup přípravy alkylcyklohexamin hydrochloridů 5-1-5-25.

Roztok sloučenin 4, 10, nebo 13-15, 18 v éteru byl po kapkách přidán k promíchané suspenzi lithium aluminium hydridu (4 ekvivalenty) v éteru, která byla ochlazena v ledové lázni. Reakční směs byla promíchávána při pokojové teplotě v případě sloučenin 4, 10, 13, nebo zahřívána pod zpětným chlazením v případě sloučenin 14, 15, 18 až do kompletní přeměny výchozího materiálu. Reziduální lithium aluminium hydrid byl odstraněn vodou, vodná vrstva byla separována a dvakrát extrahována éterem. Kombinované éterové fáze byly promyty salinickým roztokem, vysušeny pomocí NaOH, zfiltrány a odpařeny. Získaný amin byl podroben reakci s HCl bez charakterizace. Amin hydrochlorid byl připraven buď probubláním plynu HCl roztokem aminu v hexanu, nebo přidáním 1N roztoku HCl v éteru do roztoku aminu. V obou případech byl solvent odstraněn po přidání HCl, reziduum bylo podrobeno reakci s hexanem nebo acetonitrilem a krystalický produkt byl zfiltrován, což vedlo ke vzniku sloučenin 5-1 – 5-2 o vynikající čistotě.

Fyzikální vlastnosti a výtěžky sloučenin 5-1 – 5-25 jsou uvedeny v Tabulce 4.

¹H NMR spektrální data sloučenin 5-1 – 5-25 jsou uvedeny v Tabulce 5.

Další 1-aminoalkylcyklohexany a jejich hydrochloridy jsou připraveny stejným nebo podobným způsobem. Hydrochloridy mohou být přeměněny na jejich volné báze nebo další kyselé adiční sole, jak je uvedeno v kapitole Kyselé adiční sole.

Příprava 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylmethylamin hydrochloridu (5-26).

Roztok 1-nitromethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu (6) (1,1 g, 5,63 mmol) ve směsi ethanolu (140 ml) a chloroformu (2,8 ml) byl hydrogenován pomocí 10% Pd/C (280 mg) při 5 atm po dobu 20 hodin, zfiltrován a odpařen. Hrubý produkt byl podroben reakci s éterem, zfiltrován a promyt éterem, což vedlo ke vzniku 0,57 g (50%) aminu 5-26.

Fyzikální vlastnosti a výtěžky sloučenin 5-26 jsou uvedeny v Tabulce 4.

¹NMR spektrální data sloučenin 5-26 jsou uvedeny v Tabulce 5.

Amin 5-27 byl připraven podle známého postupu (16).

Amin 5-28 (17) byl připraven podle obecného postupu z odpovídajícího azidu (18). Všechny fyzikální vlastnosti byly ve shodě s popsányými daty (17).

Čistota všech připravených sloučenin byla zkontrolována pomocí GC (MN-OV-1, 25m*0,53m, d_f = 1,0 μm, 50 až 270 °C (10 °C/min)).

Kyselé adiční sole

Jako kyseliny, které jsou vhodné pro tvorbu kyselých adičních solí podle konvenčních postupů, mohou být uvedeny následující kyseliny:

chlorovodíková, bromovodíková, methansulfonová, izothionová, sírová, fosforečná a sulfamová a z organických kyselin: octová, propionová, maleinová, fumarová, vinná, citronová, šťavelová

- a benzoová, pokud bychom měli jmenovat alespoň několik příkladů. Preferovanými kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, citronová a maleinová. Pokud je požadováno, mohou být připraveny i další farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli a jedna kyselá adiční sůl může být konvertována na druhou pomocí neutralizace, například neutralizací hydrochloridu, což vede k uvolnění volné báze s následnou reacidifikací odlišným vybraným materiálem nebo organickou kyselinou. Tímto způsobem, který je konvenční v oboru, lze připravit další farmaceuticky přijatelné kyselé adiční sole.

10 Tabulka 1. Cyklohexanony 2

Slouč.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Výtěžek (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
2-10	Me		Me	Pr	81,5	0,86 (3H, t, 6 Hz); 0,98 (3H, s); 1,01 (3H, d, 5 Hz), 1,05 – 1,35 (4H, m); 1,55 – 2,05 (4H, m); 2,11 (2H, s); 2,34 (1H, m)
2-11	Me	Me		Et	54	0,88 (3H, s); 0,90 (3H, t, 7 Hz); 1,06 (3H, s); 1,15 – 1,45 (2H, m); 2,13 (2H, s); 1,45 – 2,45 (5H, m)
2-12	Me	Me		Pr	74	0,87 (6H, m); 1,15 (3H, s); 1,15 – 1,45 (4H, m); 2,13 (2H, s); 1,45 – 2,45 (5H, m)
2-16	Me	Me	Et	Et	83,5	0,78 (6H, t, 7 Hz); 1,04 (6H, s); 1,37 (2H, q, 7 Hz); 1,52 (2H, s); 2,16 (4H, s)
2-17	Me	Me	Pr	Pr	79	0,87 (6H, m); 1,03 (6H, s); 1,25 (8H, m); 1,53 (2H, s); 2,16 (4H, s)

15 Tabulka 2. 1-Alkylcyklohexanoly 3

Slouč.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Výtěžek (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
3-2a				Et	Me	93	0,84 (3H, t, 7 Hz); 1,17 (3H, s); 1,0 – 1,85 (12H, m)
3-2b			Et		Me		0,87 (3H, t, 7 Hz); 1,21 (3H, s); 1,0 – 1,85 (12H, m)
3-3a				Pr	Me	93	0,86 (3H, t, 7 Hz); 1,18 (3H, s); 1,0 – 1,9 (14H, m)
3-3b			Pr		Me		0,86 (3H, t, 7 Hz); 1,19 (3H, s); 1,0 – 1,85 (14H, m)
3-6a			Me	Pr	Me	88	0,83 (3H, s); 0,86 (3H, m); 1,19 (3H, s); 1,0 – 1,85 (13H, m)
3-6b			Pr	Me	Me		0,86 (3H, t, 6,5 Hz); 1,04 (3H, s); 1,17 (3H, s); 0,95 – 1,95 (13H, m)
3-9	Me		Et	Me	Me	94	0,80 (3H, s); 0,81 (3H, t, 7 Hz); 0,86 (3H, d, 6,5 Hz); 1,17 (3H, s); 0,9 – 2,0 (10H, m)
3-10	Me		Pr	Me	Me	88	0,81 (6H, m); 0,86 (3H, d, 6,5 Hz); 1,17 (3H, s); 0,9 – 2,0 (12H, m)
3-11	Me	Me		Et	Me	84	0,87 (6H, m); 1,08 (3H, s); 1,18 (3H, s); 0,95 – 1,95 (10H, m)
3-12	Me	Me		Pr	Me	88	0,88 (6H, m); 1,09 (3H, s); 1,18 (3H, s); 0,9 – 1,95 (12H, m)
3-15	Me	Me	Me	Me	Pr	85	0,89 (9H, m); 1,21 (6H, s); 0,95 – 1,7 (11H, m)
3-16	Me	Me	Me(Et)	Et(Me)	Me	89	0,81 (3H, t, 7 Hz); 0,89, 1,17 s, 1,21 (celk. 12H, s); 0,9 – 1,35 (5H, m); 1,35 – 2,0 (4H, m)
3-17	Me	Me	Me(Pr)	Pr(Me)	Me	88	0,84 (3H, m); 0,88 a 1,19 (celk. 12H, oba s); 0,9 – 1,35 (7H, m); 1,35 – 2,0 (4H, m)
3-18	Me	Me	Et	Et	Me	87	0,78 (6H, t, 7H); 0,89 (3H, s); 1,19 (6H, s); 0,95 – 1,3 (7H, m); 1,3 – 2,05 (4H, m)
3-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	90	0,86 (6H, t, 6,5); 0,88 (3H, s); 1,18 (6H, s); 0,9 – 1,3 (11H, m); 1,3 – 2,05 (4H, m)

Tabulka 3. 1-Alkyl-1-azidocyklohexany 4

Slouč.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Výtěžek (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
4-1a				Me	Me	31	0,89 (3H, d, 6,5 Hz); 1,31 (3H, s); 0,95 - 2,0 (9H, m)
4-1b			Me		Me	6	0,92 (3H, d, 6,5 Hz); 1,28 (3H, s); 1,0 - 2,0 (9H, m)
4-2a				Et	Me	26	0,88 (3H, t, 7 Hz); 1,29 (3H, s); 0,95 - 2,0 (11H, m)
4-2b			Et		Me	4	0,88 (3H, t, 6,5 Hz); 1,27 (3H, s); 1,0 - 2,0 (11H, m)
4-3a				Pr	Me	24	0,88 (3H, t, 6,5 Hz); 1,29 (3H, s); 1,0 - 2,0 (13H, m)
4-3b			Pr		Me	11	0,88 (3H, t, 6,5 Hz); 1,27 (3H, s); 1,0 - 2,0 (13H, m)
4-4			Me	Me	Me	65	0,90 (3H, s); 1,08 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,0 - 1,95 (8H, m)
4-5			Me(Et)	Et(Me)	Me	60	0,82 a 1,07 (celk. 3H, s); 0,82 (3H, t, 7 Hz); 1,28 a 1,29 (celk. 3H, s); 0,9 - 2,0 (10H, m)
4-6			Me(Pr)	Pr(Me)	Me	66	0,85 a 1,07 (celk. 3H, s); 0,87 a 0,90 (celk. 3H, t, 6,5 Hz); 1,29 (3H, s); 1,0 - 1,95 (12H, m)
4-7	Me(H)	H(Me)	H(Me)	Me(H)	Me	31	0,87 (6H, d, 6 Hz); 1,27 a 1,29 (celk. 3H, s); 0,95 - 2,15 (8H, m)
4-8a	Me		Me	Me	Me	42	0,88 (3H, d, 6 Hz); 0,89 (3H, s); 1,09 (3H, s); 1,27 (3H, s); 0,95 - 1,9 (7H, m)
4-8b		Me	Me	Me	Me	12	0,92 (3H, d, 6 Hz); 0,94 (3H, s); 0,97 (3H, s); 1,36 (3H, s); 0,95 - 2,0 (7H, m)
4-9a	Me		Et	Me	Me	47	0,81 (6H, s a m); 0,86 (3H, d, 6 Hz); 1,27 (3H, s); 0,95 - 1,95 (9H, m)
4-9b		Me	Me	Et	Me	12	0,81 (3H, t, 7 Hz); 0,87 (3H, s); 0,91 (3H, d, 6 Hz); 1,34 (3H, s); 0,95 (9H, m)
4-10a	Me		Pr	Me	Me	44	0,81 (3H, s); 0,84 (3H, d, 6 Hz); 0,87 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,0 - 2,0 (11H, m)
4-10b		Me	Me	Pr	Me	9	0,88 (6H, s a m); 0,91 (3H, d, 6 Hz) 1,34 (3H, s); 1,0 - 1,95 (11H, m)
4-11a	Me	Me		Et	Me	45	0,91 (3H, t, 7 Hz); 0,92 (3H, s); 1,12 (3H, s); 1,31 (3H, s); 1,0 - 1,9 (9H, m)
4-11b	Me	Me	Et		Me	12	0,92 (3H, t, 7 Hz); 0,97 a 0,99 (celk. 6H, s); 1,37 (3H, s); 1,0 - 1,9 (9H, m)
4-12a	Me	Me		Pr	Me	54	0,90 (6H, s a m); 1,10 (3H, s); 1,28 (3H, s); 0,95 - 1,9 (11H, m)
4-12b	Me	Me	Pr		Me	7	0,89 (3H, t, 7 Hz); 0,95 (3H, s); 0,98 (3H, s); 1,37 (3H, s); 1,0 - 1,9 (11H, m)
4-13	Me	Me	Me	Me	Me	67	0,89 (6H, s); 1,18 (6H, s); 1,29 (3H, s); 0,95 - 1,9 (6H, m)
4-14	Me	Me	Me	Me	Et	39	0,89 (6H, s); 0,96 (3H, t, 7 Hz); 1,19 (6H, s); 1,0 - 1,9 (8H, m)
4-15	Me	Me	Me	Me	Pr	65	0,89 (6H, s); 0,93 (3H, m); 1,18 (6H, s); 1,0 - 1,8 (10H, m)
4-16	Me	Me	Me(Et)	Et(Me)	Me	77	0,82 (3H, m); 0,89, 1,14 a 1,18 (celk. 9H, s); 1,26 a 1,29 (celk. 3H, s); 0,95 - 1,9 (6H, m)
4-17	Me	Me	Me(Pr)	Pr(Me)	Me	71	0,86; 0,88 (celk. 3H, t, 6,5 Hz); 0,90, 1,17; 1,19 (celk. 9H, s); 1,28; 1,32 (celk. 3H); 0,95 - 1,9 (10H, m)
4-18	Me	Me	Et	Et	Me	66	0,78 (6H, t, 7 Hz); 0,90 (3H, s); 1,18 (3H, s); 1,31 (3H, s); 0,95 - 1,95 (10H, m)
4-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	61	0,89 (9H, s a m); 1,17 (3H, s); 1,27 (3H, s); 0,95 - 1,95 (14H, m)

Tabulka 4. Deriváty-aminocyklohexanu 5

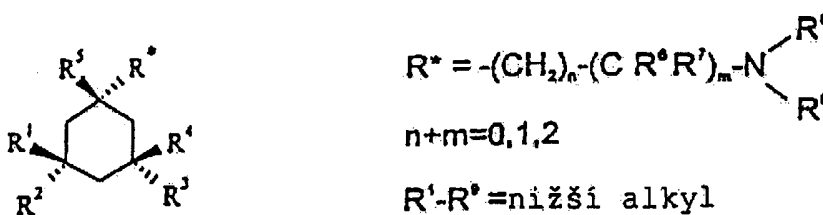
Mrz 2/	Slouč.	Vzorec	M.h.	Elementární analýza						t.t. (°C)	Výtěžek (%)
				Vypočteno (%)			Nalezeno (%)				
				C	H	N	C	H	N		
625	5-1a	C ₈ H ₁₇ N.HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	> 250	63
631	5-1b	C ₈ H ₁₇ N.HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	200-202	48
629	5-2a	C ₈ H ₁₇ N.HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	> 250	66
630	5-2b	C ₈ H ₁₇ N.HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	179-181	43
627	5-3a	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	> 250	80
628	5-3b	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	181-182	81
621	5-4	C ₈ H ₁₅ N.HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	230-231	73
620	5-5	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	168-170	71
617	5-6	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	106-108	68
616	5-7	C ₈ H ₁₅ N.HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	280-282	50
607	5-8a	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	74
608	5-8b	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	57
622	5-9a	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	250-253	68
624	5-9b	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	228-231	60
618	5-10a	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	167-168	57
619	5-10b	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	237-238	36
633	5-11a	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	255-257	69
632	5-11b	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	216-218	44
635	5-12a	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	218-221	83
634	5-12b	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	200-203	44
579	5-13	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	235-237	82
600	5-14	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl.H ₂ O	237,86	60,6	10,6	5,9	60,6	10,6	5,9	215 - 218	74
601	5-15	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	233,87	66,8	11,7	6,0	66,8	11,7	6,0	> 280	88
615	5-16	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	162 - 163	65
614	5-17	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl.0,5H ₂	242,84	64,3	12,0	5,8	63,8	12,0	5,6	106 - 107	54
623	5-18	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl.H ₂ O	251,89	62,0	10,8	5,6	62,0	10,8	5,6	99 - 102	78
626	5-19	C ₁₃ H ₂₇ N.HCl	261,93	68,8	12,0	5,3	68,8	12,0	5,3	167 - 169	72
640	5-20	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,7	6,3	249-251	86
639	5-21	C ₁₃ H ₂₇ N.HCl	233,82	66,8	12,1	6,0	66,6	12,3	5,9	257-259	82
642	5-22	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl.H ₂ O	251,82	62,0	12,0	5,6	62,0	12,0	5,5	>210	98
645	5-23	C ₁₄ H ₂₉ N.HCl	247,85	67,8	12,2	5,7	67,6	12,3	5,6	205-207	89
644	5-24	C ₁₂ H ₂₅ N.HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,4	11,9	6,2	>250	83
662	5-25	C ₁₃ H ₂₇ N.HCl.0,5H ₂ O	242,84	64,3	12,0	5,8	64,9	11,9	5,7	>250	64
580	5-26	C ₁₁ H ₂₃ N.HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,1	11,4	6,9	>230	50
557	5-27	C ₁₀ H ₂₁ N.HCl	191,75	62,6	11,6	7,3	62,3	11,6	7,2	>250(rozkł.)	70
641	5-28	C ₇ H ₁₅ N.HCl	149,7	56,2	10,8	9,4	55,9	11,0	9,2	283-285	69

Tabulka 5. Spektrální data amino-cyklohexanových derivátů 5

Slouče- nina	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
5-1a	0,89 (3H, d, 6 Hz); 0,9 – 1,4 (3H, m); 1,44 (3H, s); 1,5 – 2,3 (6H, m); 8,3 (3H, br s)
5-1b	0,90 (3H, d, 5 Hz); 1,46 (3H, s); 1,0 – 2,3 (9H, m); 8,3 (3H, br s)
5-2a	0,87 (3H, t, 7 Hz); 1,45 (3H, s); 1,0 – 2,3 (11H, m); 8,35 (3H, br s)
5-2b	0,87 (3H, t, 7 Hz); 1,46 (3H, s); 1,0 – 2,2 (11H, m); 8,3 (3H, br s)
5-3a	0,86 (3H, t, 6,5 Hz); 0,95 – 1,4 (7H, m); 1,45 (3H, s); 1,5 – 2,2 (6H, m); 8,3 (3H, br s)
5-3b	0,85 (3H, t, 7 Hz); 1,47 (3H, s); 0,95 – 2,2 (13H, m); 8,3 (3H, br s)
5-4	0,96 (3H, s); 1,05 (3H, s); 1,50 (3H, s); 1,1 – 1,95 (8H, m); 8,25 (3H, br s)
5-5	0,82 (3H, t, 7 Hz); 0,90 a 1,04 (celk. 3H, oba s); 1,48 a 1,50 (celk. 3H, oba s); 1,1 – 2,0 (10H, m); 8,25 (3H, br s)
5-6	0,88 (3H, m); 0,94 a 1,07 (celk. 3H, oba s); 1,49 a 1,52 (celk. 3H, oba s); 1,1 – 2,0 (12H, m); 8,25 (3H, br s)
5-7	0,90 (6H, d, 6 Hz); 1,44 a 1,50 (celk. 3H, oba s); 0,95 – 2,4 (8H, m); 8,25 (3H, br s)
5-8a	0,90 a 0,91 (celk. 6H, d, s); 1,23 (3H, s); 1,44 (3H, s); 0,95 – 2,3 (7H, m); 8,2 (3H, br s)
5-8b	0,92, 0,96 a 0,98 (celk. 8H, d, s, s); 1,56 (3H, s); 1,04 – 2,4 (7H, m); 8,25 (3H, br s)
5-9a	0,83 (s) a 0,87 (m, celk. 9H); 1,47 (3H, s); 1,0 – 2,2 (9H, m); 8,15 (3H, br s)
5-9b	0,7 – 1,0 (m) a 0,89 (s, celk. 9H); 1,55 (3H, s); 1,05 – 2,2 (9H, m); (3H, br s)
5-10a	0,7 – 0,95 (m) a 0,86 (s, celk. 9H); 1,51 (3H, s); 0,95 – 2,3 (11H, m); 8,2 (3H, br s)
5-10b	0,7 – 1,0 (m) a 0,90 (s, celk. 9H); 1,54 (3H, s); 1,05 – 2,1 (11H, m); 8,2 (3H, br s)
5-11a	0,8 – 1,0 (m) a 0,91 (s, celk. 6); 1,22 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,0 – 2,3 (9H, m); 8,2 (3H, br s)
5-11b	0,88 (m) a 0,96 (s, celk. 9H); 1,50 (3H, s); 1,0 – 2,15 (9H, m); 8,2 (3H, br s)
5-12a	0,91 (6H, m); 1,22 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,0 – 2,3 (11H, m); 8,2 (3H, br s)
5-12b	0,89 (m); 0,97 (s, celk. 9H); 1,54 (3H, s); 1,0 – 2,2 (11H, m); 8,2 (3H, br s)
5-13	1,02 a 1,07 (celk. 12H, s); 1,26 (2H, m); 1,62 (3H, s); 1,71 (4H, m)
5-14	1,03 a 1,07 (celk. 12H, s); 1,09 (3H, t, 7 Hz); 1,29 (2H, s); 1,59 a 1,81 (celk. 4H, d, 14 Hz); 1,96 (2H, q, 7 Hz); 8,15 (3H, br s)
5-15	0,93 (3H, t, 7 Hz); 1,01 a 1,04 (celk. 12H, s); 1,29 (2H, s); 1,35 – 2,0 (4H, m); 1,70 (4H, m); 8,2 (3H, br s)
5-16	0,83 (3H, m); 1,00, 1,02 a 1,07 (celk. 9H, s); 1,2 – 1,5 (4H, m); 1,59 a 1,63 (celk. 3H, oba s); 1,70 (4H, m); 8,25 (3H, br s)
5-17	0,87 (3H, m); 1,0 – 1,1 (9H, m); 1,1 – 1,4 (6H, m); 1,60 a 1,64 (celk. 3H, oba s); 1,70 (4H, m); 8,25 (3H, br s)
5-18	0,78 (6H, t, 7 Hz); 1,04 (6H, s); 1,27 (2H, m); 1,40 (4H, m); 1,59 (3H, s); 1,6 – 1,8 (4H, m); 8,25 (3H, br s)
5-19	0,87 (6H, m); 1,04 (6H, s); 1,1 – 1,5 (10H, m); 1,60 (3H, s); 1,5 – 1,95 (4H, m); 8,2 (3H, br s)
5-20	1,00 a 1,11 (celk. 12H, s); 1,29 (2H, m); 1,57 (3H, s); 1,72 (4H, dd, 14 Hz); 2,56 (3H, t, 6 Hz); 9,2 ppm (2H, br s)
5-21	0,98 a 1,11 (celk. 12H, s); 1,29 (2H, m); 1,58 (3H, t, 7 Hz); 1,61 (3H, s); 1,82 (4H, m); 3,0 (2H, m); 9,1 ppm (2H, br s)
5-22	1,03 a 1,12 (celk. 12H, s); 1,32 (2H, m); 1,45 (3H, s); 1,64 a 1,97 (celk. 4H, d, 14 Hz); 2,69 (6H, d, 5 Hz)
5-23	0,85 (6H, s); 1,02 (6H, s); 0,6 – 1,95 (7H, m); 1,46 (6H, s); 1,60 (2H, d, 5 Hz); 8,35 (3H, br s)
5-24	0,87 (6H, s); 0,98 (6H, s); 0,6 – 1,85 (9H, m); 3,02 (2H, m); 8,30 (3H, br s)
5-25	0,96 (6H, s); 1,02 (6H, s); 1,07 (3H, s); 1,18 (6H, s); 1,73 (2H, m); 3,03 (2H, m); 8,28 (3H, br s)
5-26	0,97 (12H, br s); 1,0 – 2,2 (7H, m); 2,80 (2H, m); 8,35 ppm (3H, br s)
5-27	0,97 (6H, s); 1,04 (6H, s); 1,12 (1H, d, 13,7 Hz); 1,2 – 1,4 (5H, m); 1,92 (2H, d, 12,3 Hz); 3,47 (1H, m); 8,30 (3H, br s)
5-28	1,47 (3H, s); 1,2 – 2,2 (10H, m); 8,3 (3H, br s)

5

Tabulka 6. Základní struktura amino- a aminoalkylcyklohexanů



Mrz 2/	Slouč.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R*
625	5-1a	H	H	H	Me	Me	NH ₂
631	5-1b	H	H	Me	H	Me	NH ₂
629	5-2a	H	H	H	Et	Me	NH ₂
630	5-2b	H	H	Et	H	Me	NH ₂
627	5-3a	H	H	H	Pr	Me	NH ₂
628	5-3b	H	H	Pr	H	Me	NH ₂
621	5-4	H	H	Me	Me	Me	NH ₂
620	5-5	H	H	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
617	5-6	H	H	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
616	5-7	Me (H)	(H) Me	H (Me)	Me (H)	Me	NH ₂
643	5-8a	Me	H	Me	Me	Me	NH ₂
608	5-8b	H	Me	Me	Me	Me	NH ₂
622	5-9a	Me	H	Et	Me	Me	NH ₂
624	5-9b	H	Me	Me	Et	Me	NH ₂
618	5-10a	Me	H	Pr	Me	Me	NH ₂
619	5-10b	H	Me	Me	Pr	Me	NH ₂
633	5-11a	Me	Me	H	Et	Me	NH ₂
632	5-11b	Me	Me	Et	H	Me	NH ₂
635	5-12a	Me	Me	H	Pr	Me	NH ₂
634	5-12b	Me	Me	Pr	H	Me	NH ₂
579	5-13	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂
600	5-14	Me	Me	Me	Me	Et	NH ₂
601	5-15	Me	Me	Me	Me	Pr	NH ₂
615	5-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
614	5-17	Me	Me	Me (Et)	Pr (Me)	Me	NH ₂
623	5-18	Me	Me	Et	Et	Me	NH ₂
626	5-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	NH ₂
640	5-20	Me	Me	Me	Me	Me	NHMe
639	5-21	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂ Et
642	5-22	Me	Me	Me	Me	Me	N(Me) ₂
645	5-23	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CMe ₂ NH ₂
644	5-24	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂
662	5-25	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NH ₂
580	5-26	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ NH ₂
557	5-27	Me	Me	Me	Me	H	NH ₂
641	5-28	H	H	H	H	Me	NH ₂

Farmaceutické preparáty

- 5 Z aktivních složek předkládaného vynálezu spolu s jednou nebo více adjuvantních látek, nosičů, nebo diluentů mohou být utvořeny farmaceutické preparáty a jejich jednotkové dávky. Tyto preparáty mohou být tvořeny pevnými lékovými formami, jako jsou například potažené nebo nepotažené tablety nebo plněné kapsle, nebo tekutými lékovými formami, jako jsou například roztoky, suspenze, emulze, elixíry, nebo kapsle vyplněné těmito lékovými formami, vše pro perorální použití. Také je možná forma čípků nebo kapslí pro rektální podání, nebo forma sterilních roztoků k injekci pro parenterální (včetně intravenózního nebo subkutánního podání). Takové farmaceutické preparáty a jejich jednotkové dávkové formy mohou utvářet konvenční nebo nové složky v konvenčních nebo speciálních poměrech, s nebo bez dalších aktivních složek, a takové jednotkové dávkové formy mohou obsahovat vhodné účinné množství aktivní složky odpovídající zamýšlenému dennímu dávkovacímu rozmezí. Tablety obsahující dvacet (20) až sto (100)
- 10
- 15

miligramů aktivní složky, nebo v širším rozpětí deset (10) až dvě stě padesát (250) miligramů na tabletu, jsou vhodnými reprezentativními jednotkovými dávkovacími formami.

5 Příklady provedení vynálezu

Metoda léčby

10 V důsledku vysoké aktivity a nízké toxicity představující velice výhodný terapeutický index mohou být aktivní složky charakterizované v předkládaném vynálezu podány jedinci, např. živo-
čichovi (včetně člověka), který potřebuje terapii, zmírnění, paliaci nebo eliminaci onemocnění či
stavu, které jsou citlivé na podání těchto látek. Tyto látky lze použít také v indikaci nebo u stavů
popsaných na jiném místě této aplikace, nejlépe souběžně, samostatně, nebo společně s jedním
15 nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty, nosiči, nebo diluenty, obzvláště a preferovaně
ve formě farmaceutického preparátu obsahujícího tyto látky v účinném množství, a to ve formě
perorální, rektální nebo parenterální aplikace (včetně intravenózní a subkutánní), nebo v někte-
rých případech i ve formě topické aplikace. Vhodné dávkovací rozmezí je 1 až 1000 miligramů
denně, nejlépe 10 až 500 miligramů denně a zejména 50 až 500 miligramů denně v závislosti na
20 přesném způsobu podání, lékové formě, indikaci onemocnění, proti kterému je podání namířeno
a preferenci a zkušenosti lékaře či veterináře.

Příklady reprezentativních farmaceutických preparátů

25 S pomocí běžně používaných solventů, pomocných látek a nosičů, mohou být reakční produkty
zpracovány do tablet, potažených tablet, kapslí, roztoků kapek, čípků, injekcí a infuzních prepa-
rátů a podobně, a mohou být terapeuticky aplikovány perorální, parenterální či jinými cestami.
Reprezentativní farmaceutické preparáty následují.

30 (b) Tablety vhodné k perorálnímu podání, které obsahují aktivní složku, mohou být připraveny
konvenčními postupy přípravy tablet.

35 (c) Pro přípravu čípků může být použit pro inkorporaci aktivní látky obvyklý čípkový základ při
použití obvyklých postupů. Mezi takové základy patří například polyethylenglykol, který je
pevný za normální pokojové teploty, ale který se rozpouští při teplotě lidského těla.

40 (d) Pro přípravu parenterálních sterilních roztoků (včetně intravenózních a subkutánních) je
použito aktivní látky spolu s konvenčními složkami v obvyklých množstvích. Těmito slož-
kami jsou například chlorid sodný a dvojitě destilovaná voda q.s., za použití konvenčního
postupu, jako je například filtrace, aseptické plnění do ampulí nebo infuzních láhví a auto-
klávování za účelem sterilizace.

Další vhodné farmaceutické preparáty budou okamžitě zjevné každému znalému oboru.

45 Následující příklady jsou opět uvedeny pouze jako ilustrace a nejsou zamýšleny jako jakkoli
omezující.

Příklad 1

Složení tablety

- 5 Vhodné složení tablety obsahující 10 miligramů aktivní složky je následující:

	Mg
Aktivní složka	10
Laktóza	63
Mikrokrytalická celulóza	21
Talek	4
Magnézium stearát	1
Koloidní silikon dioxid	1

Příklad 2

10

Složení tablety

15 Další vhodné složení tablety obsahující 100 miligramů aktivní složky je následující:

	Mg
Aktivní složka	100
Bramborový škrob	20
Polyvinylpyrrolidon	10

15

Tablety jsou potaženy barevným filmem.

Materiál tvořící film se skládá z:

	Mg
Laktóza	100
Mikrokrytalická celulóza	80
Želatina	10
Zkříženě vázaný polyvinylpyrrolidon	10
Talek	10
Magnézium stearát	2
Koloidní silikon dioxid	3
Barevné pigmenty	5

20

Příklad 3

Složení kapsle

25

Vhodné složení kapsle obsahující 50 miligramů aktivní složky je následující:

	Mg
Aktivní složka	50
Kukuřičný škrob	20
Dibazický kalcium fosfát	50
Talek	2
Koloidní silikon dioxid	2

Plněno do želatinových kapslí.

Příklad 4

5

Roztok pro injekce

Vhodné složení injekčního roztoku obsahujícího jedno procento aktivní složky je následující:

	Mg
Aktivní složka	12
Chlorid sodný	8
Sterilní voda	1

10

Příklad 5

Složení tekutého preparátu k perorálnímu podání

15

Vhodné složení 1 litru tekuté směsi obsahující 2 miligramy aktivní složky v jednom mililitru směsi je následující:

	G.
Aktivní složka	2
Sacharóza	250
Glukóza	300
Sorbitol	150
Pomerančová příchuť	10

20 Žlutá barva připomínající západ slunce

Purifikovaná voda ad 1000 ml

25 Příklad 6

Složení tekutého preparátu k perorálnímu podání

30 Další vhodné složení 1 litru tekuté směsi obsahující 20 miligramů aktivní složky v jednom mililitru směsi je následující:

	G.
Aktivní složka	20
Tragant	7
Glycerol	50
Sacharóza	400
Methylparaben	0,5
Propylparaben	0,05
Příchuť černého rybízu	10
Rozpustná červená barva	0,02

Purifikovaná voda ad 1000 ml

35

Příklad 7

Složení tekutého preparátu k perorálnímu podání

- 5 Další vhodné složení 1 litru tekuté směsi obsahující 2 miligramy aktivní složky v jednom mililitru směsi je následující:

	G.
Aktivní složka	2
Sacharóza	400
Hořká tinktura ze slupek pomeranče	20
Sladká tinktura ze slupek pomeranče	15

10 Purifikovaná voda ad 1000 ml

Příklad 8

Složení aerosolu

15

180 g roztoku aerosolu obsahuje:

	G.
Aktivní složka	10
Kyselina olejová	5
Ethanol	81
Purifikovaná voda	9
Tetrafluoroethan	75

- 20 15 ml roztoku je použito jako náplň do hliníkových aerosolových nádobek, které jsou opatřeny dávkovací zátkou a je v nich vytvořen tlak 0,3 MPa (3 bary).

Příklad 9

25 Složení TDS

100 g roztoku obsahuje:

	G.
Aktivní složka	10,0
Ethanol	57,5
Propylenglykol	7,5
Dimethylsulfoxid	5,0
Hydroxyethylcelulóza	0,4
Purifikovaná voda	19,6

- 30 1,8 ml roztoku je umístěno na vlnu pokrytou adhezivní podpůrnou fólií. Systém je uzavřen ochrannou páskou, která se odstraní před použitím.

Příklad 10

Nanopartikulární složení

- 5 10 g polybutylkyanoakrylátových nanopartikulí obsahuje:

	G.
Aktivní složka	1,0
Poloxamer	0,1
Butylkyanoakrylát	8,75
Mannitol	0,1
Chlorid sodný	0,05

- 10 Polybutylkyanoakrylátové nanopartikule jsou připraveny polymerací emulze ve směsi voda/0,1 N HCl/ethanol jako polymeračním médiu. Nanopartikule v suspenzi jsou nakonec lyofilizovány ve vakuu.

Farmakologie – Souhrn

- 15 Aktivní složky předkládaného vynálezu, jejich farmaceutické preparáty a metoda léčby spočívající v jejich použití jsou charakterizovány jedinečnými výhodnými vlastnostmi poskytující neobvyčejnost předmětu zájmu jako celek tak, jak je nárokováno v předkládaném vynálezu. Sloučeniny a farmaceutické preparáty vykazují v standardních přijatých spolehlivých testech následující cenné vlastnosti a charakteristiky:

- 20 Jedná se o systémově aktivní, nekompetitivní antagonisty receptoru pro NMDA s rychlou bloku-
jící a deblokující kinetikou a silnou závislostí na voltáži, které mají využití v terapii, eliminaci,
paliaci a zmírňování příznaků stavů a onemocnění odpovídajících na tuto léčbu pomocí aplikace
těchto látek živočichům v širokém indikačním rozmezí chorob CNS, které zahrnují poruchy
glutamátergí transmise.

- 25 Farmakologie

In vitro

- 30 Receptorově vazebné studie

- 35 Samci Sprague–Dawleyho krysy (200–250 g) byly dekapitovány a jejich mozky byly rychle
vyjmuty. Mozková kůra byla odříznuta a zhomogenizována ve 20 objemech ledové 0,32 M
sacharózy za použití sklo–teflonového homogenizátoru. Homogenát byl centrifugován při 1000 g
po dobu 10 minut. Peleta byla odstraněna a supernatant byl centrifugován při 20 000 g po dobu
20 minut. Výsledná peleta byla resuspendována ve 20 objemech destilované vody a centrifu-
gována 20 minut při 8000 g. Poté byly supernatant a náplav třikrát centrifugovány (48 000 g po
dobu 20 minut) za přítomnosti 50 mM Tris–HCl, pH 8,0. Všechny centrifugační kroky byly
40 provedeny při 4 °C. Po resuspendaci v 5 objemech 50 mM Tris–HCl, pH 8,0, byla membránová
suspenze rychle zamrazena při teplotě –80 °C. V den analýzy byly membrány rozmrazeny a
promyty čtyřikrát v 50 mM Tris–HCl, pH 8,0 a centrifugovány při 48 000 g po dobu 20 minut.
Finální peleta byla suspendována v pufru pro analýzu. Množství proteinu ve finálním membrá-
novém preparátu bylo určeno Lowryho metodou s určitými modifikacemi. Finální koncentrace
bílkoviny použitá pro naše studie byla mezi 250 až 500 µg/ml.

- 45 Membrány byly resuspendovány a inkubovány v 50 mM Tris–HCl, pH 8,0. Inkubace byla
zahájena přidáním (³H)–(+)-MK–801 (23,9 Ci/mmol, 5 nM) do vialek s glycinem (10 µM),
glutamátem (10 µM), a 0,1–0,25 mg bílkoviny (celkový objem 0,5 ml) a různými koncentracemi

testované látky (10 koncentrací v dubletu). Inkubace pokračovala při pokojové teplotě po dobu 120 minut. Za použití použitých podmínek bylo vždy dosaženo rovnováhy. Nespecifická vazba byla definována přidáním neznačené sloučeniny MK-801 (10 μ M). Inkubace byly ukončeny za použití filtračního systému Milipor. Vzorky byly třikrát promyty 2,5 ml ledového pufru pro analýzu přes filtr ze skelného vlákna (získaného od společnosti Schleicher a Schuell) za podmínek konstantního vakua. Filtrace byla provedena co nejrychleji. Po separaci a promytí byly filtry umístěny do scintilační tekutiny (5 ml; Ultima Gold) a pomocí konvenčního kapalinového scintilačního počítače (Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser) byla určena radioaktivita zadržovaná na filtru.

Políčková aktivace (patch clamp)

Tkáně hipokampu byly získány od krysích embryí (E20 až E21) a byly poté přeneseny do Hankova roztoku pufru bez kalcia a magnézia (Gibco) umístěného na ledu. Buňky byly mechanicky rozrušeny v 0,05% roztoku DNAázy/0,3% ovomukoidu (Sigma) s následnou osmiminitovou pre-inkubací v roztoku 0,66% trypsinu/0,1% DNAázy (Sigma). Disociované buňky byly poté centrifugovány při 18 g po dobu 10 minut, resuspendovány v minimálním esenciálním médiu (Gibco) a umístěny na polylysinem (Sigma) předem potažené Petriho misky (Falcon) v hustotě 150 000 buněk na cm⁻². Buňky byly vyživovány minimálním esenciálním médiem pufrovaném pomocí NaHCO₃/HEPES a suplementovaném 5% fetálním telecím sérem a 5% koňským sérem (Gibco) a inkubovány při 37 °C v atmosféře s 5% CO₂ při 95% vlhkosti. Po inhibici další mitózy gliálních buněk cytosin- β -D-arabinofuranosidem (20 μ M Sigma) po zhruba 7 dnech inkubace *in vitro* bylo médium kompletně vyměněno. Poté bylo médium částečně vyměňováno dvakrát týdně.

Zaznamenávání políčkové aktivace bylo prováděno u těchto neuronů za pomoci vyleštěných skleněných elektrod (4–6 m Ω) při pokojové teplotě (20 až 22 °C) za použití EPC-7 násobiče (List). Testované látky byly aplikovány přepínacími kanály upraveného rychlého superfúzního systému se společným výtokem (výměnné časy 10 až 20 ms). Obsahy intracelulárních roztoků byly následující (mM): CsCl (120), TEACI (20), EGTA (10), MgCl₂ (1), CaCl₂ (0,2), glukóza (10), ATP(2), cAMP (0,25); pH bylo upraveno na 7,3 pomocí CsOH nebo HCl. Extracelulární roztoky měly následující základní složení (mM): NaCl (140), Kcl (3), CaCl₂ (0,2), glukóza (10), HEPES (10), sacharóza (4,5), tetrodotoxin (TTX 3*10⁻⁴). Glycin (1 μ M) byl přítomen ve všech roztocích: koncentrace dostatečná k 80 až 85% aktivaci receptorů pro glycin_B. Pro zahrnutí do finální analýzy byly přijaty pouze výsledky ze stabilních buněk, tj. alespoň po 75% zotavení z odpovědi vůči NMDA po utlumení použitým antagonistou.

Excitotoxicita

Kortikální neurony byly získány z mozkové kůry 17/18 dnů starých krysích plodů (Wistar), s následným obecným disociačním postupem popsaným v literatuře (23). Po krátké trypsinizaci a jemném rozmělnění ohněm uhlazenou Pasteurovou pipetou byla buněčná suspenze promyta centrifugací. Buňky byly suspendovány v Neurobazálním médiu bez séra se suplementem B27 (Gibco) před svým nanesením na polylysinem (Sigma; 0,2 mg/ml, 20 h, 4 °C) a lamininem (Sigma; 2 μ g/ml), 1 h, 37 °C) potažené 96jamkové destičky (Falcon, Primaria) v hustotě 5 x 10⁴ buněk/jamku. Kortikální neurony byly udržovány při teplotě 37 °C v humidifikovaném 10 % CO₂/90 % vzduchu. Jeden den po umístění na destičku bylo přidáno do každé jamky 5 μ M cytosin- β -D-arabinofuranosidu (Sigma) za účelem inhibice proliferace gliálních buněk. Médium bylo poprvé vyměněno po čtyřech dnech obměněním 2/3 média za astrocyty-upravené médium. Pro experimenty byly použity kortikální neurony ze dnů 12 a 14 kultivace.

Astrocyty z novorozených krys byly izolovány ne-enzymovou cestou podle metody popsané v literatuře (24). Stručně řečeno byly obě hemisféry získány z 2 dnů starých krys, protlačeny přes 80 μ M gázu a rozmělněny Pasteurovou pipetou. Buněčná suspenze byla vytvořena za pomoci

Dulbeccova modifikovaného esenciálního média (DMEM, Gibco) suplementovaného 10% fetálním telecím sérem (FCS, Hyclon), 2 mM glutaminu (Gibco) a 50 µg/ml gentamycinu a přeneseny do plastových kultivačních nádob (Corning; 75 cm³). Dva dny po umístění byly nádoby protřepány na rotační třepače (150 U/min) za účelem odstranění mikrogliaálních buněk. Kultury byly kultivovány 14 dnů až do splývání kolonií a kultivační médium bylo vyměňováno dvakrát týdně. Poté byly gliové monovrstvy důkladně promyty Neurobazálním médiem bez séra (Gibco) za účelem odstranění séra. Nádoby byly poté několikrát protřepány a účelem odstranění oligodendrocytů a neuronů. K získání média upraveného z primárních astrocytů byly kultury inkubovány v čerstvém Neurobazálním médiu suplementovaným B27 a glutaminem. Každé 2 až 3 dny bylo upravené médium sbíráno a nahrazeno celkem čtyřikrát čerstvým médiem.

Expozice vůči EAA byla provedena v Neurobazálním médiu bez séra obsahujícím 100 µM glutamátu a testovaného léku. Po 20 hodinách inkubace byl morfologicky vyšetřen cytotoxický efekt za použití fázově–kontrastního mikroskopu, a dále biochemicky kvantifikován měřením životnosti buněk za pomoci MTT testu (Promega). V této kolorimetrické analýze se měří redukce zprostředkovaná mitochondriemi živých buněk tetrazoliové složky (MTT) na nerozpustný formazanový produkt. Po inkubaci kortikálních neuronů s roztokem barviva po dobu přibližně 1 až 4 hodin byl přidán solubilizační roztok za účelem dosažení lýzy buněk a solubilizace barevného produktu (inkubace přes noc při teplotě 37 °C, 10 % CO₂, 90 % RH). Tyto vzorky byly poté odečteny za použití ELISA zařízení na odečítání výsledků (Thermomax, MWG Biotech) při vlnové délce 570 nm. Množství vytvořené barvičky bylo přímo úměrné počtu živých buněk.

In vivo

25 Antikonvulzivní aktivita

NMR myši samice (18 až 28 g), které byly ustájeny po pěti v jedné kleci, byly použity testy maximálního elektrošoku (MES) a motorického poškození. Všechna zvířata měla neomezený přístup k vodě a potravě za podmínek 12 hodinového cyklu světlo–tma (světlo zapínáno v 6 hodin ráno) a kontrolované teploty (20±0,5 °C). Všechny experimenty byly provedeny mezi 10 hodinami ráno a 5 hodinami odpoledne. Testované látky byly injikovány 30 minut i.p. před indukcí křečí, pokud není uvedeno jinak (viz níže). Všechny sloučeniny byly rozpuštěny v 0,9% salinickém roztoku.

MES test byl proveden spolu s testy zaměřenými na myorelaxaci (trakční reflex) a motorickou koordinaci (rotarod). Pro provedení testu trakčního refluxu byly myši umístěny jejich předními tlapkami na horizontální tyčku a na 10 sekund byly všechny čtyři tlapky napojeny na drát. Pro test ataxie (motorické koordinace) byly myši umístěny na rotarod (5 rpm), kde zůstaly na tyčce po dobu 1 minuty. Pouze myši, které nedosáhly kritérií ve všech třech opakování v každém testu, byly považovány, že vykazují myorelaxaci nebo ataxii. Tyto testy byly následovány testem MES (100 Hz, trvání šoku 0,5 sekundy, intenzita šoku 50 mA, trvání impulzu 0,9 ms, Ugo Basile) aplikovaném prostřednictvím korneálních elektrod. Přítomnost tonických křečí byla hodnocena skórem (tonické extenze zadních tlapek s maximálním úhlem k tělu 90°). Cílem bylo získat hodnoty ED₅₀ pro všechny hodnocené parametry (antikonvulzivní aktivita a motorické vedlejší účinky) za použití Lichtfieldova Wilcoxonova testu pro odpovědi na velikost dávky. Jako terapeutický index (TI) bylo použito rozdělení hodnoty ED₅₀ pro vedlejší účinky (ataxie nebo myorelaxace) hodnotou ED₅₀ pro antagonismus křečí vyvolaných elektrošokem.

Statistická analýza

Hodnoty IC₅₀ ve studiích políčkové aktivity, elektrotoxicity a vazebných studií byly vypočteny podle čtyřparametrového logistického vzorce za použití počítačového programu GrafIt (Erithacus Software, Anglie). Hodnoty Ki pro vazebné studie byly poté určeny podle Chenga a Prusoffa. Prezentované hodnoty vazby jsou vyjádřeny jako průměrné hodnoty ± SEM (směrodatná chyba) z 3 až 5 pozorování (každé provedené v dubletu).

4 až 7 dávek antagonisty bylo testováno v každém z *in vivo* testů (5 až 8 zvířat na dávku), což umožnilo výpočet stupňovaných hodnot ED_{50} podle probitové analýzy (Lichtfield a Wilcoxon) s korekcí pro 0% a 100% účinky. Hodnoty ED_{50} jsou prezentovány v 95% konfidenčních intervalech (CI). Ke srovnání *in vitro* účinnosti a *in vivo* antikonvulzivní aktivity byla použita Pearsonova korelační analýza (Sigma Stat, Jandel Scientific).

Výsledky

10 Vazba

Všechny cyklohexany uvolnily vazbu (3H)-(+)–MK–801 na krysí kortikální membrány s hodnotami IC_{50} mezi 4 a 150 μM , zatímco hodnoty K_i posuzované Cheng–Prussoffovou rovnicí byly dvakrát nižší (viz Tabulka 7).

15

Políčková aktivita

Ustálené vnitřní proudové odpovědi kultivovaných hipokampálních neuronů vůči NMDA (200 μM s glycinem 1 μM při 70 mV) byly antagonizovány testovanými cyklohexany s hodnotami IC_{50} mezi 1,3 až 99 μM (Tabulka 7). Vrcholové a ustálené proudy byly ovlivněny ve stejném rozsahu, což znamená, že je nepravděpodobné, aby tyto účinky byly zprostředkovány glycinovým_B místem. Silnou podporou pro nekompetitivní charakter tohoto antagonismu bylo zjištění jasné závislosti na použití a voltáži po jejich blokadě. Slabší antagonisté vykazaly rychlejší kinetiku a silnější závislost na voltáži.

25

Excitotoxicita

Většina cyklohexanů v nízkých koncentracích působila jako efektivní neuroprotektanty *in vitro*, přičemž Mrz 2/579 se zdá být nejúčinnější v tomto ohledu (viz Tabulka 7). U většiny sloučenin byla protekce dosažena v koncentracích 20 μM .

30

In vivo

Antikonvulzivní aktivita

35

Všechny deriváty cyklohexanu inhibovaly u myší křeče indukované MES s hodnotami ED_{50} v rozmezí 3,6 až 50 mg/kg i.p. (Tabulka 7). Selektované sloučeniny byly také testovány proti PTZ a NMDA indukovaným křečím (metodika viz (20,21)) a vykazaly srovnatelnou účinnost v MES testu (např. Mrz 2/579 měl hodnoty ED_{50} v PTZ a NMDA testech 5,5 a 3,7 mg/kg, respektive). Jejich antikonvulzivní účinnost se zvýšila i.v. podáním (např. Mrz 2/579 ED_{50} = 2,5 mg/kg). Mrz 2/579 byl také aktivní po s.c. aplikaci a méně účinný po p.o. podání (hodnoty ED_{50} 4,6 a 13,7 mg/kg, respektive). Myorelaxace (trakční test) a ataxie (rotarod test) byly pozorovány u některých cyklohexanů v antikonvulzivních dávkách. U většiny z nich nebyla pozorována akutní letalita až do dávek 50 mg/kg.

45

Korelační analýza

Byla nalezena velmi dobrá zkřížená korelace mezi všemi třemi *in vitro* analýzami (všechny korelační koeficienty > 0,70, $p < 0,001$). Existovala také dobrá korelace mezi antagonizací NMDA–indukovanými vnitřními proudy a protekcí proti NMDA–indukované toxicitě *in vitro* s antikonvulzivní aktivitou *in vivo* (korelační koeficienty > 0,56, $p < 0,01$).

50

Tabulka 7

Mrz 2/	3H-(+)- MK-801 IC ₅₀ (μm)	SEM (μm)	políčková aktivita IC ₅₀ (μm)	SEM (μm)	glutamátová toxická	SO	MES ED ₅₀ mg/kg	CI
557	17,6	0,9	18,5	2,7	6,7	2,0	43,9	35,6 – 54,1
579	1,9	0,1	1,3	0,02	2,2	0,0	3,6	2,2 – 6,1
580	15,9	0,8	12,9	0,4	5,6	0,8	27,3	12,8 – 64
600	2,4	0,1	3,7	0,2	2,1	0,2	22,6	43,0 – 187
601	7,4	0,7	10,5	0,8	3,5	0,3	15,6	10,4 – 23,4
607	8,2	0,3	13,8	1,5	10,1	2,2	22,9	18,3 – 28,7
608	6,6	1,3	12,7	1,2	16,6	1,1	20,6	18,3 – 23,2
614	13,6	1,3	13,9	1,9	> 10		23,5	15,7 – 34,9
615	2,5	0,1	2,9	0,1	2,3	0,1	6,1	3,4 – 10,7
616	15,0	0,4	34,2	4,6	9,2	2,1	24,0	15,6 – 36,8
617	51,8	3,9	57,4	7,3	> 70		54,8	42,9 – 70,4
618	32,7	2,4	43,7	9,4	17,6	2,9	24,0	9,6 – 59,5
619	72,1	6,7	60,8	5,4	30,9	2,9	44,6	32,0 – 62,3
620	32,2	2,1	99,0	10,4	38,4	1,6	41,3	32,9 – 51,7
621	36,7	4,4	92,4	19,0	> 100		36,9	22,6 – 60,3
622	15,0	0,6	64,8	11,7	19,3	8,1	21,0	16,1 – 27,5
623	3,3	0,2	3,7	0,7	4,5	0,6	13,1	9,9 – 17,2
624	15,4	1,2	31,0	3,6	2,7	0,6	47,2	41,8 – 53,2
625	46,8	8,1	244,9	40,1	39,4	6,3	129,8	42,5 – 395,6
626	11,6	1,5	9,6	2,0	19,0	3,3	41,2	29,9 – 56,7
627	70,3	3,3	209,7	1,0	26,6	5,7	43,9	30,3 – 63,7
628	35,6	4,4	125,5	0,8	27,3	4,5	73,2	33,6 – 159,4
629	39,4	2,4	218,6	1,6	> 300		58,5	38,2 – 89,2
630	44,3	3,8	> 100		> 100		> 30	
631	69,7	8,6	> 100		> 100		30,00	
632	2,0	0,2	6,4	0,6	10,9	0,4	11,04	7,7 – 15,8
633	6,8	0,5	13,9	3,2	5,4	0,9	8,78	3,6 – 21,4
634	15,5	1,0	10,8	2,6	19,0	3,5	> 30	
635	7,8	0,4	21,0	4,6	8,2	1,4	31,59	21,3 – 46,8
639	3,3	0,3	7,4	1,0	5,7	0,4	5,5	3,8 – 9,0
640	3,7	0,6	14,6	1,2	8,3	0,4	8,2	5,7 – 11,8
641	184,5	26,7	> 100		> 100		> 50	
642	10,2	1,6	42,5	6,5	29,3	3,3	8,04	5,1 – 12,7
643	3,6	0,5	13,5	1,7	12,0	0,9	18,65	10,8 – 32,2
644	3,8	3,7	4,1	1,8	4,3	0,4	52,98	27,8 – 100,8
645	85,1	30,6	20,4	3,6	> 100		65,61	43,8 – 98,2
Memantine	0,7	0,11	2,3	0,3	1,3	0,7	6,9	5,4 – 8,8
Amantadine	20,4	5,4	71,0	11,1	20,7	0,7	184,0	122 – 279
MK-801	0,0026	0,0002	0,14	0,10	0,012	0,002	0,16	0,13 – 0,21

- 5 Účinky derivátů cyklohexanu a standardních nekompetitivních antagonistů receptoru pro NMDA na vazbu (³H)-(+)MK-801, proudy indukované NMDA v experimentech políčkové aktivace, glutamátové toxicity v kultivovaných kortikálních neuronech MES-konvulze *in vivo*. Vazebné Ki hodnoty jsou vyjádřeny jako průměry ± SEM ze 3–5 experimentů. Hodnoty IC₅₀ (±SEM) v experimentu políčkové aktivace a v experimentech na glutamátovou toxicitu byly určeny z alespoň třech koncentrací vedoucích k 15 až 85% inhibici a alespoň 5 buněk na koncentraci. 10 Hodnoty ED₅₀ jsou pro MES indukované konvulze udané v mg/kg (95%, konfidenční limity jsou uvedeny v závorkách).

- 15 Navíc částečně v důsledku jejich aminového substituenty jsou sloučeniny definované v předkládaném vynálezu účinné také v non-NMDA indikacích, protože vykazují imunomodulační účinky, mají účinnost proti malárii, proti viru Borna a viru Hepatitidy C.

Závěrem lze říct, že z uvedeného je patrné, že předkládaný vynález přináší nové, cenné a nepředvídatelné aplikace a použití sloučenin definovaných v předkládaném vynálezu. Tyto sloučeniny tvoří aktivní složku dle předkládaného vynálezu, stejně tak jako nové farmaceutické preparáty

a metody jejich přípravy a léčby s nimi, jejichž charakteristiky a výhody byly popsány v předcházejícím textu.

Vysoký stupeň aktivity aktivní látky definované v předkládaném vynálezu, jak je dokázáno v popsaných testech, ukazuje na její užitek při použití u člověka stejně tak jako u nižších živočichů. Klinické zhodnocení u člověka však dosud nebylo ukončeno. Je zřejmé, že distribuci a marketingu jakékoli sloučeniny nebo preparátu, který je v rozsahu předkládaného vynálezu, určeného k použití u člověka musí předcházet souhlas vládních organizací, jako je například U.S. Federal Food and Drug Administration, organizace, která je zodpovědná má i autorizaci k vydání takových povolení.

Závěry

Prezentované 1-amino-alkylcyklohexany představují novou třídu systémově aktivních, nekompetitivních antagonistů pro receptor pro NMDA s rychlou blokující/deblokující kinetikou a silnou závislostí na voltáži. Pro jejich relativně nízkou účinnost a rychlou kinetiku budou tyto látky užitečnými terapeutiky pro široké spektrum onemocnění CNS, které zahrnují poruchy glutamatergární transmise.

Z tohoto důvodu nacházejí tyto sloučeniny aplikací v terapii následujících chorob živočichů a zejména člověka. Jedná se o:

1. Akutní excitotoxicitu, jako je tomu například u ischemie během iktu, traumatu, hypoxie, hypoglykémie a jaterní encefalopatie. 2. Chronická neurodegenerativní onemocnění, jako jsou například Alzheimerova choroba, vaskulární demence, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza, neurodegenerace při AIDS, olivopontocerebelární atrofie, Tourettův syndrom, onemocnění motorických neuronů, mitochondriální dysfunkce, Korsakoffův syndrom, Creutzfeldova-Jakobova nemoc. 3. Další onemocnění se vztahem k dlouhodobějším plastickým změnám centrálního nervového systému, jako jsou například chronické bolesti, tolerance k lékům, závislost a návykovost (např. na opiody, kokain, benzodiazepiny a alkohol). 4. Epilepsie, dikinesia tarda, schizofrenie, anxióza, deprese, akutní bolesti, spasticita a tinitus. 5. Navíc, jak již bylo uvedeno, v důsledku jejich aminového substituentu jsou sloučeniny definované v předkládaném vynálezu účinné také v non-NMDA indikacích, protože vykazují imunomodulační účinky, mají účinnost proti malárii, proti viru Borna a viru Hepatitidy C.

Mělo by být jasné, že předkládaný vynález není omezen na přesné detaily pracovního postupu, nebo na přesné preparáty, metody, postupy či jiné formy předkládaného vynálezu, které byly uvedeny a popsány, protože zřejmé modifikace a ekvivalenty musí být jasné každému znalému oboru. Předkládaný vynález je tedy omezen pouze svým plným rozsahem, který je legálně v souladu s připojenými patentovými nároky.

Reference

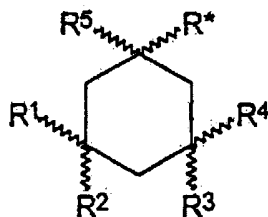
1. R. L. Frank, H. K. Hall (1950) *J. Am. Chem. Soc.* 72:1645-1648.
2. G. A. Hiegel, P. Burk. (1973) *J. Org. Chem.* 38:3637-3639.
3. N. F. Firrel, P. W. Hickmott. (1970) *J. Chem. Soc. C*:716-719.
4. G. H. Posner, L. L. Frye (1984) *Isr. J. Chem.* 24: 88-92.
5. G. L. Lemiere, T. A. van Osselaer, F. C. Anderweireldt (1978) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 87:771-782.
6. H. O. House, J. M. Wilkins (1976) *J. Org. Chem.* 41-25)4031-4033.
7. A. R. Greenaway, W. B. Whaley. (1976) *J. Chem. Soc. P. T. 1*.:1385-1389.
8. S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima. (1989) *Tetrahedron* 45:(2)349-362.
9. H. O. House, W. F. Fischer. (1968) *J. Org. Chem.* 33:(3) 949-956.

10. Chiurdoglu, G., Maquestiau, A. (1954) Bull. Soc. Chim. Belg. 63: 357–378.
 11. Zaidlewicz, M., Uzarewitz A., Zaczahrewicz, W. (1964) Roznicki Chem. 38: 591–597.
 12. Crosley, A. W., Gilling, C. (1910) J. Chem. Soc. 2218.
 13. Zaidlewicz, M., Uzarewitz A. (1971) Roznicki Chem. 45:1187–1194.
 5 14. Lutz, E. T., van der Maas, J. H. (1982) Spectrochim. Acta, A. 38A: 283.
 15. Lutz, E. T., van der Maas, J. H. (1981) Spectrochim. Acta, A. 37A: 129–134.
 16. Ramalingam K., Balasubramanian, M., Baliah, V. (1972) Indian J. Chem. 10: 366–369.
 17. Hamlin, K. E., Freifelder, M. (1953) J. Am. Chem. Soc. 75:369–373.
 18. Hassner, A., Fibinger, R., Andisik, D., (1984) J. Org. Chem. 49: 4237–4244.
 10 19. W. Danysz, C. G. Parsons, I. Bresink, G. Quack (1995) Drug News Perspect 8: 261–277.
 20. J. D. Leander, R. R. Lawson, P. L., Ornstein, D. M. Zimmerman (1988) Brain Res. 448: 115–120.
 21. C. G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, L. Baran, E. Przegalinski, W. Kostowski, P. Krzascik, S. Hartman, W. Danysz (1995). Neuropharmacology 34: 1239–1258.
 15 22. M. A. Rogawski (1993) Trends Pharmacol. Sci. 14:325–331.
 23. Booher J. a Sensenbrenner M. (1972). Neurobiology 2:97–105.
 24. Dichter, M. (1987) Brain Research 149:279.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

- 25 1. 1-Aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I



(I),

kde

R^{*} představuje skupinu vzorce

30



kde součet n+m má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

- 35 R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze symbolů R¹, R⁴ a R⁵ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, s vyloučením 1-methylamino-1,3,3,5-tetramethylcyklohexanu.

40

2. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R¹ až R⁵ představují methylskupiny a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.

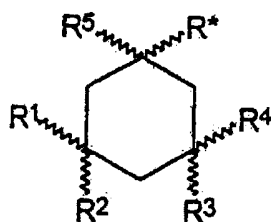
- 45 3. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R¹ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.

4. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R² představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
5. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R³ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
6. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R⁴ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
10. 7. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R⁵ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
8. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R⁵ představuje propylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
15. 9. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R⁶ a R⁷ představuje methylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
20. 10. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R⁶ a R⁷ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
11. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 1 zvolený ze souboru sestávajícího z

- 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu,
 25. 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 30. 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu a
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu;

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

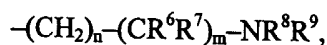
35. 12. 1-Aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I



(I),

kde

40. R* představuje skupinu vzorce



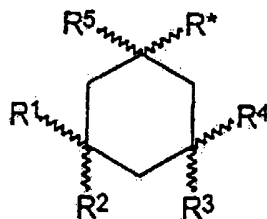
kde součet n+m má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

45. R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jeho farmaceuticky vhodné soli, pro použití pro léčení živočichů, kde léčení spočívá v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C.

- 5
13. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^1 až R^5 představují methylskupiny a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 10
14. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^1 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 15
15. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^2 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
16. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^3 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 20
17. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^4 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
18. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^5 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 25
19. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^5 představuje propylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
20. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^6 a R^7 představuje methylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 30
21. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^6 a R^7 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.
- 35
22. 1-Aminocyklohexanový derivát podle nároku 12 zvolený ze souboru sestávajícího z
- 40
- 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu,
 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu a
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu;
- 45
- a jejich farmaceuticky vhodných solí.

23. Použití 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I



(I),

kde

5 R* představuje skupinu vzorce



kde součet $n+m$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

10

R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jeho farmaceuticky vhodných solí, pro výrobu léčiva pro léčení živočichů, kde léčení spočívá v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo
15 kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C.

20

24. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R¹ až R⁵ představují methylskupiny a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

25. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R¹ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

25

26. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R² představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

27. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R³ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

30

28. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R⁴ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

29. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R⁵ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

35

30. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R⁵ představuje propylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

40

31. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R⁶ a R⁷ představuje methylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

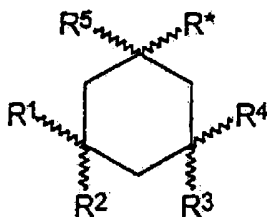
32. Použití podle nároku 23, kde v 1-aminocyklohexanovém derivátu obecného vzorce I R⁶ a R⁷ představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 23.

33. Použití podle nároku 23, kde 1-aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I popsany v nároku 23 je zvolen ze souboru sestávajícího z

- 5 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu,
 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyklohexanu,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyklohexanu,
 10 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
 N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu a
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu;

15 a jejich farmaceuticky vhodných solí.

34. Farmaceutická kompozice pro léčení živočichů spočívající v aleviaci choroby, u níž lze aleviace dosáhnout působením antagonisty NMDA receptoru, nebo kde je léčení založeno na imunomodulačním účinku, antimalarickém účinku, účinku proti Borna viru nebo účinku proti hepatitis-C, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje pro dané léčení účinné množství 1-aminocyklohexanového derivátu obecného vzorce I



(I),

kde

25 R* představuje skupinu vzorce



kde součet $n+m$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

30

R¹ až R⁹ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným ředidlem, excipientem nebo nosičem.

35

35. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R¹ až R⁵ představují methylskupiny, a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.

40

36. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R¹ představuje ethylskupinu, a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.

45

37. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R² představuje ethylskupinu, a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.

- 5 38. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^3 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
39. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^4 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
- 10 40. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^5 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
- 15 41. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^5 představuje propylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
- 20 42. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^6 nebo R^7 představuje methylskupinu, a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
- 25 43. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu, v níž R^6 a R^7 představuje ethylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 34.
- 30 44. Farmaceutická kompozice podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aminocyklohexanový derivát obecného vzorce I obsahuje sloučeninu zvolenou ze souboru sestávajícího z
- 35 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu,
1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyklohexanu,
1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyklohexanu,
1-amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyklohexanu,
1-amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyklohexanu,
1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyklohexanu,
N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu a
N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyklohexanu;
- 40 a jejich farmaceuticky vhodných solí.

45

Konec dokumentu
