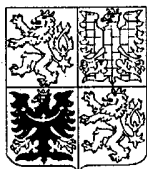


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 13.12.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 14.12.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/19857475

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.07.2000
(Věstník č. 7/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4514

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 211/26

C 07 C 209/68

A 61 K 31/13

A 61 P 25/04

(71) Přihlašovatel:

GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;

(72) Původce:

Zimmer Oswald Dr., Würselen, DE;

Strassburger Wolfgang Werner Alfred Prof. Dr.,

Würselen, DE;

Englberger Werner Günter Dr., Stolberg, DE;

Kögel Babette-Yvonne Dr., Langerwehe-Hamich, DE;

(74) Zástupce:

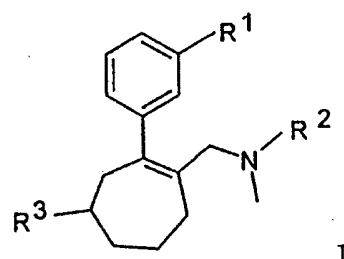
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované cykloheptany, způsob jejich
výroby a jejich použití**

(57) Anotace:

Nové substituované cyklohepteny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, O-arylovou skupinu, alkyl-COO-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo aryl-COO-skupinu, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu nebo alkenylenarylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy a R^3 značí $(CH_2)_{(0-1)}$ -cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, $-(CH_2)_{(0-2)}$ -arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, popřípadě ve formě svých enantiomerů, diastereomerů, racematů, bází nebo jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami. Dále je popsán způsob jejich výroby a použití těchto sloučenin jako analgeticky účinných látek.



I

Oblast techniky

Dosavadní stav techniky

Klasické opioidy, jako je morfin, jsou při terapii silnějších až nejsilnějších bolestí dobře účinné. Jejich použití je však omezené tím, že vyvolávají řadu vedlejších účinků, například dýchací potíže, zvracení, zácpu a obstrukci a vznik tolerance. Kromě toho jsou při neuropatických nebo incidentiálních bolestech, kterými trpí obzvláště pacienti s nádory, málo účinné.

Opioidy rozvíjejí svůj analgetický účinek vazbou na membránové receptory, které patří do skupiny takzvaných G-protein-vazných receptorů. Biochemická a farmakologická charakteristika subtypů těchto receptorů vzbuzuje nyní naději, že subtypově specifické opioidy disponují jiným profilem účinku/vedlejšího účinku než například morfin. Zatímco se morfin selektivně váže na takzvané μ -receptory, byly endogenní enkefaliny charakterisovány jako δ selektivní peptidy. Další farmakologické zkoušky prokázaly pravděpodobnost existence více subtypů těchto opioidových receptorů ($\mu_1, \mu_2, k_1, k_2, \delta_1$ a δ_2).

Poznatky o fyziologickém významu δ -receptor-selektivních substancí byly podstatně rozšířeny objevením nepeptidických antagonistů naltrindolu. Mezitím bylo s jistotou zjištěno, že δ -agonisty zajišťují samostatný antinociceptivní potenciál. Vedle mnoha experimentálních studií na zvířatech k tomu přistupují také zkoušky s peptidickým agonistem D-alanin²-D-leucin⁵-enkefalinem (DADL) na pacientech s rakovinou, u kterých již nemá morfin žádný analgetický účinek. Při intrahektálním podání vykazuje DADL dlouhotrvající analgetický efekt.

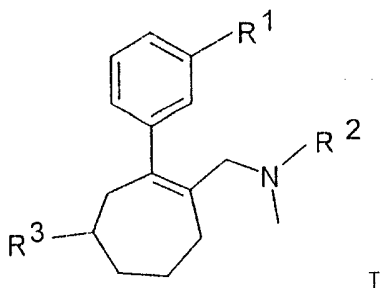
δ -agonisty se zřetelně odlišují od μ -agonistů ve svém výměnném působení s "endogenním opioidovým agonistem" cholecystokininem (CCK). Vedle tohoto různého profilu účinku by se mohl také lišit profil vedlejších účinků δ -agonistů od μ -agonistů, například nižší plicní depresí nebo obstipací. Potenciálně terapeuticky použitelné jsou tyto sloučeniny jako analgetika, nebo, zcela obecně, pro všechny patologické stavy, které se obvykle ošetřují pomocí δ -opiát-receptoragonistů.

Úkol předloženého vynálezu tedy spočívá v tom, nalézt analgeticky účinné substance, jejichž biologická účinnost by byla částečně nebo převážně zprostředkována přes δ -opiát-receptoragonisty.

Podstata vynálezu

Výše uvedené požadavky jsou splněny pomocí substituo-
vaných cykloheptenových sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I .

Předmětem předloženého vynálezu jsou substituované cyklohepteny obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, O-arylovou skupinu, alkyl-COO-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo aryl-COO-skupinu,
- R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu nebo alkenylenarylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy a
- R^3 značí $(CH_2)_{(0-1)}$ -cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, $-(CH_2)_{(0-2)}$ -arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu,

popřípadě ve formě svých enantiomerů, diastereomerů, racemátů, basí nebo jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, O-arylovou skupinu, alkyl-COO-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly nebo aryl-COO-skupinu a R^2 a R^3 mají významy podle definice obecného vzorce I , nebo

R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I , nebo

R^1 značí hydroxyskupinu, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I , nebo

R^1 značí hydroxyskupinu, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I .

K dalším výhodným sloučeninám patří :

3-[6-(4-chlor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,

3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,

3-(2-dimethylaminomethyl-6-naft-1-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,

3-(2-dimethylaminomethyl-6-naft-2-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,

- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-m-tolyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[6-(3-terc-butyl-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 6-[4-dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-fenyl)-cyklohept-3-enyl]-naft-2-ol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-fluor-4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(2-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-cyklohexyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-cyklohexylmethyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-benzyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-benzyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-6-fenyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid a
- [2-(3-methoxy-fenyl)-4-naft-1-yl-cyklohept-

-1-enyl-methyl]-dimethylamin, hydrochlorid

Výraz alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy znamená v rámci předloženého vynálezu přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést metylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek.-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou, neopentylovou a n-hexylovou skupinu.

Výraz alkenylenová skupina se 2 až 6 uhlíkovými atomy znamená v rámci předloženého vynálezu přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která může obsahovat jednu nebo více dvojných vazeb. Jako příklady je možno uvést 2-propenylovou, 2-butenylovou, 1-methyl-2-propenylovou, 2-methyl-2-propenylovou, 2-pentenylovou, 3-pentenylovou, 4-pentenylovou, 1-methyl-2-butenylovou, 2-methyl-2-butenylovou, 3-methyl-2-butenylovou, 1-methyl-3-butenylovou, 2-methyl-3-butenylovou, 3-methyl-3-butenylovou, 1,1-dimethyl-2-propenylovou, 1,1-dimethyl-2-propenylovou, 2-hexenylovou, 3-hexenylovou, 4-hexenylovou, 5-hexenylovou, 1-methyl-2-pentenylovou nebo 1,3-dimethyl-3-butenylovou skupinu.

Výraz arylová skupina značí v rámci předloženého vynálezu fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo jednou nebo vícekrát substituovaná hydroxyskupinou, atomem fluoru nebo chloru, trifluormetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkoxyskupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy, alkenylenovou skupinou se 2 až 6 uhlíkovými atomy, heterocyklylovou skupinou nebo fenylovou skupinou. Heterocyklylové nebo fenylové zbytky mohou být popřípadě nakondensované.

Tento výraz může také popřípadě značit naftylovou skupinu.

Pod výrazem heterocyklylová skupina se v rámci předloženého vynálezu rozumí zbytky pětičlenných nebo šestičlenných, nasycených nebo nenasycených a popřípadě opatřených nakondensovaným arylovým systémem, heterocyklických sloučenin, které obsahují 1 až 2 heteroatomy ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a/nebo síru.

Jako příklady nasycených heterocyklů je možno uvést 1,4-dioxan, tetrahydrofuran a 1,4-thioxan.

Jako příklady skupin nenasycených heterocyklů je možno v rámci předloženého vynálezu uvést zbytky, odvozené od furanu, thiofenu, pyrrolu, pyridinu, pyrimidinu, thiazolu, oxazolu, isoxazolu, pyridazinu, pyrazinu, chinolinu, isochinolinu, ftalazinu a chinazolinu.

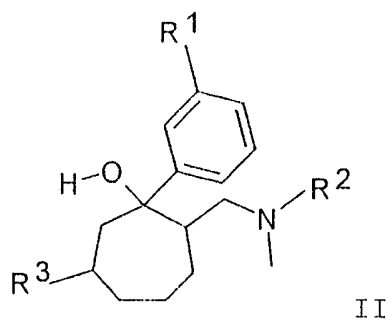
Výraz alkylheterocyklylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu značí v rámci předloženého vynálezu, že výše definované heterocyklylové skupiny jsou vázané přes výše definované alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

Výraz alkenylenarylová skupina se 2 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu, že výše definované arylové skupiny jsou vázané přes výše definované alkenylenové skupiny se 2 až 6 uhlíkovými atomy.

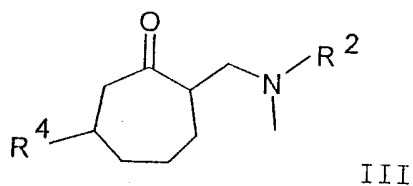
Pod pojmem silanylová sloučenina se v rámci předloženého vynálezu rozumí trialkylsilyly, triarylsilyly, dialkylarylsilyly nebo diarylalkylsilyly, které se používají jako ochranné skupiny pro hydroxy-funkci. Příkladně je možno uvést triethylsilylovou skupinu, tripropylsilylovou skupinu,

dimethyl-fenylsilylovou skupinu, di-terc.-butyl-fenylsilylovou skupinu, triisopropylsilylovou skupinu, dimethylisopropylsilylovou skupinu, dimethylhexyl-silylovou skupinu, terc.-butyldimethylsilylovou skupinu, terc.-butyl-difenylsilylovou skupinu, tribenzylsilylovou skupinu, tri-p-xylylsilylovou skupinu, trifenylsilylovou skupinu, difenyl-methylsilylovou skupinu nebo propyl-difenylsilylovou skupinu.

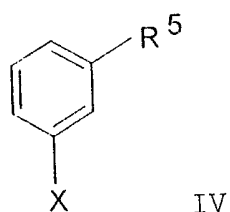
Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby substituovaných cykloheptenů obecného vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se nechají reagovat terciární alkoholy obecného vzorce II



ve kterém mají R^1 až R^3 významy, uvedené u vzorce I , s polokoncentrovanými nebo koncentrovanými organickými nebo anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina mravenčí nebo roztoky kyseliny bromovodíkové v kyselině octové, při teplotě v rozmezí 20 °C až 110 °C , přičemž terciární alkoholy obecného vzorce II se získají tak, že se aminoketony obecného vzorce III



ve kterém má R^2 výše uvedený význam a R^4 má ten samý význam jako R^3 , s výjimkou toho, že popřípadě přítomná hydroxyfunkce se vyskytuje v chráněné formě jako benzyloxyskupina nebo silanyloxyskupina, nechá reagovat s organokovovou sloučeninou obecného vzorce IV

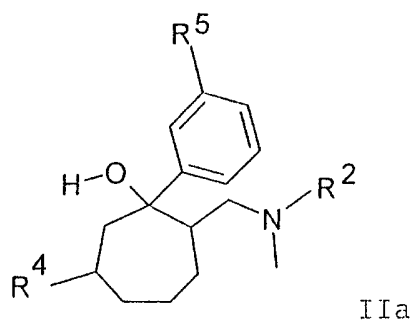


ve kterém

X značí MgCl, MgBr, MgJ nebo Li a

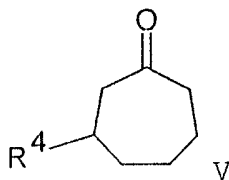
R^5 má význam R^1 s výjimkou toho, že jako v R^4 popřípadě přítomná hydroxy-funkce se vyskytuje v chráněné formě jako benzyloxyskupina nebo silanyloxyskupina,

na sloučeninu obecného vzorce IIa

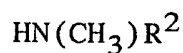


a tato se potom převede na sloučeninu obecného vzorce II .

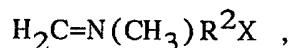
Sloučeniny obecného vzorce III se získají z cyklopentanonů obecného vzorce V



ve kterém má R^4 výše uvedený význam, reakcí aminů obecného vzorce



popřípadě ve formě svých solí a paraformaldehydu, popřípadě vodného roztoku formaldehydu, v rozpouštědlech, jako je voda, alkoholy nebo kyselina octová, při teplotě v rozmezí 20°C a teplota varu rozpouštědla. Výhodně se však provádí výroba sloučenin obecného vzorce III reakcí sloučenin obecného vzorce V s methylenimoniumhalogenidy obecného vzorce



přičemž R^2 má výše uvedený význam a

X značí atom chloru nebo jodu,

v rozpouštědlech, jako je acetonitril nebo tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí 20°C až 50°C .

Reakce sloučenin III a IV se provádí v alifatickém etheru, například diethyletheru a/nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí -70°C až 60°C . Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých X značí atom lithia, se při tom

získají ze sloučenin obecného vzorce IV , ve kterých X značí atom bromu nebo jodu, výměnou halogen-lithium, například pomocí roztoku n-butyllithia v n-hexanu.

Pro reakci sloučeniny obecného vzorce IIa na některou ze sloučenin obecného vzorce II jsou v závislosti na R^5 , popřípadě na ochranné skupině v R^4 k dispozici různé metody.

Pokud značí R^5 benzyloxyskupinu a/nebo je v R^4 taková obsažená, tak se toto provádí účelně reduktivní debenzylací s katalyticky aktivovaným vodíkem, přičemž jako katalysátor slouží palladium nebo platina, absorbované na nosném materiálu, jako je aktivní uhlí. Reakce se provádí v rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo v alkylalkoholu s 1 až 4 uhlíkovými atomy za tlaku v rozmezí 0,1 až 10,0 MPa a při teplotě v rozmezí 20 °C až 100 °C , přičemž sloučeniny obecného vzorce IIa se výhodně používají ve formě svých solí.

Pokud představuje R^5 silanyloxyskupinu a/nebo je v R^4 taková obsažená, tak probíhá odštěpování ochranné skupiny tak, že se nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce IIa při teplotě 20 °C v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo diethylether, s tetra-n-butylationiumfluoridem nebo se zpracuje s methanolickým roztokem chlorovodíku.

Pokud značí R^5 a/nebo obsahuje R^4 ve sloučenině obecného vzorce IIa methoxyskupinu, dá se vyrobit reakcí s diisobutylaluminiumhydridem v aromatickém uhlovodíku, jako je toluen, při teplotě v rozmezí 60 °C až 130 °C sloučenina obecného vzorce II , ve kterém značí R^1 hydroxyskupinu

a/nebo R^3 tuto hydroxyskupinu obsahuje. Může se také v tomto případě získat přímo analogická sloučenina obecného vzorce I tak, že se sloučenina obecného vzorce IIa zahřívá k varu pod zpětným chladičem buď s roztokem bromovodíku v ledové kyselině octové nebo s koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou. Toto je také možné reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa se směsí kyseliny methansulfonové a methioninu při teplotě v rozmezí 20°C až 50°C .

Také ze sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methoxyskupinu a/nebo je tato v R^3 obsažena, se dají získat, jak je výše popsáno, reakcí s diisobutylaluminiumhydridem sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jsou tyto přeměněny na.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí hydroxyfunkci, se mohou pomocí o sobě známých způsobů převést na esterovou funkci.

Sloučeniny obecného vzorce I se dají převést pomocí fyziologicky přijatelných kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina mandlová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina citronová kyselina glutamová a/nebo kyselina asparagová, o sobě známým způsobem na své soli. Výhodně se provádí tvorba solí v rozpouštědlech, jako je například diethylether, diisopropylether, alkylestery kyseliny octové, aceton a/nebo 2-butanon. Pro výrobu hydrochloridů je obzvláště vhodný trimethylchlorsilan ve vodu obsahujícím roztoku.

Zkoušky vazby δ -opiátoreceptorů

Zkoušky pro stanovení afinity sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I k δ -opiátovým receptorům, se provádějí na homogenátu mozkových membrán (homogenát mozku krys bez cerebella, pons a medulla oblongata samčích Vistar-krys). Pro důkaz δ -opiátoreceptorových vlastností se používají zvolené sloučeniny obecného vzorce I .

K tomu se čerstvě preparovaný krysí mozek za chlazení ledem homogenisuje v 50 mmol/l Tris-HCl (tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-hydrochlorid) (pH 7,4) a odstřeďuje se po dobu 10 minut při 5000 g a teplotě 4 °C . Po dekantaci a vypuštění kapaliny se membránový sediment znovu rozmíchá a homogenisuje v 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) a homogenát se potom odstřeďuje po dobu 20 minut při 20000 g a teplotě 4 °C . Tento promývací krok se ještě n+kolikrát opakuje. Potom se kapalina odtáhne a membránový sediment se homogenisuje ve studeném 50 mmol/l Tris-HCl , 20 % glycerolu (w/v) a 0,01 % bacitracinu (w/v) (pH 7,4) a alikvotní části se až do testování zmrazí.

Pro testování vazby na receptory se alikvotní části rozmrazí a zředí se 1 : 10 pufr pro test vazby.

Při testu vazby se jako pufr používá 50 mmol/l Tris-HCl a 5 mmol/l MgCl (pH 7,4) , supplementované s 0,1 % (w/v) bovinního sérového albuminu, jakož i jako radioaktivní ligand 1 nmol/l (^3H)-2-D-Ala-deltrofin II . Podíl nespecifické vazby se zjišťuje za přítomnosti 10 mmol/l naloxonu.

V dalších vsázkách se přidávají sloučeniny podle předloženého vynálezu v koncentrační řadě a zjišťuje se vytěsňování radioaktivních ligandů z jejich specifické vazby. Odpovídající trojnásobné vsázky se inkubují po dobu 90 minut při teplotě 37 °C a potom se zhodnotí pro stanovení radioaktivních ligandů, vázaných na membránový homogenát pomocí filtrace přes filtr ze skelných vláken (GF/B). Radioaktivita koláče na filtru ze skelných vláken se měří po přidavku scintilátoru v β -čítači.

Afinita sloučenin podle předloženého vynálezu k δ -opiátovým receptorům se počítá jako hodnota IC_{50} v zákonu hmotnostního účinku pomocí nelineární regrese. Hodnoty K_i v tabulce 1 jsou udávány jako průměrná hodnota $\pm$ standardní odchylky tří na sobě nezávislých pokusů.

T a b u l k a 1

Př. č.	vazba δ -opiátových receptorů K_i [nmol/l]
1	1,4 $\pm$ 0,8
2a	30,3 $\pm$ 4,7
2b	3,8 $\pm$ 0,2
2c	24,7 $\pm$ 2,4
2d	31,5 $\pm$ 5,9
2e	15,2 $\pm$ 4,3
2f	3,2 $\pm$ 0,8
2g	17,5 $\pm$ 5,2
2h	19,4 $\pm$ 4,7
2i	14,6 $\pm$ 2,2
2j	24,7 $\pm$ 3,1
2k	10,3 $\pm$ 2,2
2l	28,6 $\pm$ 5,8
2m	10,2 $\pm$ 1,0
2n	7,4 $\pm$ 2,2
2o	30,6 $\pm$ 10,5
2p	2,5 $\pm$ 0,7
3	8,3 $\pm$ 3,3

Zkouška na antinociceptivní aktivitu ve Writhing-testu na myších

Antinociceptivní účinnost sloučenin podle předloženého vynálezu se zkouší fenylchinonem indukovaným Writhing-testem na myších, modifikovaným podle I. C. Hendershota a J. Forsaitha v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 až 240

(1959) . K tomu se použijí samci myši NMRI o hmotnosti v rozmezí 25 až 30 g . Vždy 10 zvířat dostane pro dávku substance 30 minut po orálním podání sloučeniny podle předloženého vynálezu pro myš 0,3 ml 0,02% vodného roztoku fenylchinonu (fenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za přídavku 5 % ethylalkoholu a udržování ve vodní lázni při teplotě 45 °C) , aplikováno intraperitoneálně. Potom se zvířata umístí jednotlivě do pozorovacích klecí. Za pomoci tlačítkového počítadla se 5 až 20 minut po podání fenylchinonu zjišťuje počet bolestí indukovaných natahovacích pohybů (Writhingova reakce = protlačení těla s vyloučením vedlejších extrémů) . Ze snížení Writhingovy reakce, závislého na dávce, ve srovnání s paralelně zkoušenými myšemi, kterým nebyla aplikována sloučenina podle předloženého vynálezu, byly vypočteny pomocí regresní analýsy (vyhodnocovací program Martens EDV-service, Eckental) Hodnoty ED_{50} (efektivní dávka s 50% inhibicí Writhingovy reakce) s 95% důvěryhodností. Výsledky jsou shrnuté v následující tabulce 2 .

T a b u l k a 2

Př.	Writhing-test, myši ED ₅₀ i.v. [mg/kg] (95% důvěryhodnost)
1	3,31 (2,70 - 3,88)
2a	7,40 (5,53 - 9,21)
2b	4,48 (3,36 - 6,27)
2c	5,29 (4,11 - 7,17)
2d	7,56 (5,49 - 10,70)
2e	2,25 (1,59 - 3,00)
2h	6,22 (4,68 - 8,28)
2i	0,98 (0,62 - 1,29)
3	3,40 (2,40 - 4,92)

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení slouží k bližšímu objasnění předloženého vynálezu, aniž by jej však nějak omezovaly.

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii se používá silikagel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

Zkoušky chromatografií na tenké vrstvě se provádějí za použití hotových HPTLC-destiček, silikagel 60 F 254 firmy E. Merck, Darmstadt.

Směšovací poměry pohyblivé fáze pro všechny chromatografické zkoušky jsou vždy uváděné jako objem/objem.

Výraz TRIS-HCl značí tris-(hydroxymethyl)-aminometan-hydrochlorid.

Výraz w/v značí hmotnost/objem .

P ř í k l a d 1

3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-fenyl)-cyklo-hept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

1. stupeň

(3-methoxy-fenyl)-cykloheptanon

K čerstvě připravenému Grignardovu roztoku z 5,83 g hořčíkových hoblin a 28,7 ml 1-brom-3-methoxy-benzenu v 675 ml bezvodého diethyletheru se při teplotě 20 °C přidá za míchání nejprve 20,95 g jodidu měďného a potom po kapkách roztok 15,2 g cyklohept-2-enonu (80%) ve 175 ml bezvodého diethyletheru. Po ukončení přídavku se reakční směs zahřívá po dobu 45 minut k varu pod zpětným chladičem, načež se rozloží přikapáním 85 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po zředění 200 ml vody se organická fáze oddělí, vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 100 ml diethyletheru, spojené organické fáze se promyjí jednou nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, popřípadě chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi diethyletheru

a n-hexanu 1/4 a nakonec 1/1 jako elučního činidla a získá se takto 16,5 g (68,6 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě lehce žluté olejovité látky.

2. stupeň

2-dimethylaminomethyl-6-(3-methoxy-fenyl)-cakloheptanon,
hydrochlorid

Roztok 16,4 g produktu ze stupně 1 ve 150 ml acetonitrilu se smísí se 7,2 g N,N-dimethylmethylenimmonium-chloridu a třemi kapkami acetylchloridu a reakční směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě 20 °C . Potom se zředí 100 ml diethyletheru, krystalický produkt se izoluje, promyje se diethyletherem a suší se ve vakuu při teplotě 40 °C. získá se takto 21,9 g (93,6 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bílé krystalické látky.

T.t.: 130 - 134,5 °C

3. stupeň

2-dimethylaminomethyl-1,6-(3-methoxy-fenyl)-cakloheptanon,

K čerstvě připravenému Grignardovu roztoku ze 4,42 ml 1-brom-3-methoxy-benzenu a 0,90 g hořčících hoblin ve 35 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape při teplotě 20 °C za míchání roztok 9,1 g volné base produktu ze stupně 2 v 52 ml bezvodého tetrahydrofuranu, načež se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce se reakční směs zpracuje stejně, jako je popsáno ve stupni 1 . získá se takto po čištění pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu

5/1 jako elučního činidla 10,44 g (82,4 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě prakticky bezbarvé olejovité látky.

4. stupeň

3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

10,35 g produktu ze stupně 3 se za míchání zahřívá se 120 ml roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové (33 % HBr) po dobu 5 hodin na teplotu 100 až 110 °C . Potom se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se vyjme do 150 ml vody a zalkalísuje se pomocí zředěného hydroxidu sodného (asi 5%) na pH 9 až 10 . Směs se extrahuje třikrát vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se odpaří. Získaný zbytek se čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití ethylesteru kyseliny octové jako elučního činidla.

Získá se takto 3,71 g (40,7 % teorie) volné base v názvu uvedené sloučeniny, která se pomocí trimethylchlor-silanu a vody ve 2-butanonu převede na hydrochlorid.

T.t.: od 110°C za rozkladu.

P ř í k l a d 2

Za použití odpovídajících výchozích sloučenin se dá pomocí postupů, popsanych v příkladě 1 , stupeň 1 až 4 , popřípadě za variací reakčních podmínek (rozpouštědla, teploty) , analogicky získat :

13.12.99

2a: 3-[6-(4-chlor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: od 134 °C za rozkladu

2b: 3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 162 - 166 °C

2c: 3-(2-dimethylaminomethyl-6-nafth-1-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

2d: 3-(2-dimethylaminomethyl-6-nafth-2-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 183 °C

2e: 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: 240 - 242 °C

2f: 3-(2-dimethylaminomethyl-6-m-tolyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 231 - 233 °C

2g: 3-[6-(3-terc-butyl-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: 215 - 218 °C

13.10.99

2h: 6-[4-dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-fenyl)-
-cyklohept-3-enyl]-nafth-2-ol, hydrochlorid

T.t.: od 190 °C za rozkladu

2i: 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-fluor-4-hydroxy-fenyl)-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: 227 - 230 °C

2j: 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(2-hydroxy-fenyl)-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: od 125 °C za rozkladu

2k: 3-(6-cyklohexyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-
-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 224 - 225,5 °C

2l: 3-(6-cyklohexylmethyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-
-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 203 - 206 °C

2m: 3-(6-benzyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-
-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 208 - 212 °C

2n: 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(2-hydroxy-benzyl)-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: 88 °C

2o: 3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenethyl-
-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid

T.t.: 188 - 190 °C

2o: 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-
-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid

T.t.: od 156 °C za rozkladu

P ř í k l a d 3

3-[2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-6-fenyl-cyklohept-1-
-enyl]-fenol, hydrochlorid

1. stupeň

2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-6-fenyl-cykloheptanon,
hydrochlorid

Směs 2,77 g 3-fenyl-cykloheptanonu, 2,52 g methyl-fenethyl-amin, hydrochloridu a 1,23 ml vodného roztoku formaldehydu (36%) se za silného míchání pod dusíkovou atmosférou zahřívá po dobu 2 hodin na vodní lázni. Potom se ve vakuu odpaří, získaný zbytek se třikrát extrahuje směsí diethyletheru a n-hexanu 1/1 a ve vakuu se usuší. Při tom se získá 5,4 g surové v názvu uvedené sloučeniny.

2. stupeň

1-(3-methoxy-fenyl)-2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-
-6-fenyl-cykloheptanol, hydrochlorid

4,7 g volné base produktu ze stupně 1 , 2,76 g
1-brom-3-methoxy-benzenu a 0,4 g hořčických hoblin se
vede do reakce stejně, jako je popsáno v příkladě 1, stu-
peň 3 . Po analogickém zpracování a čištění pomocí sloupco-
vé chromatografie za použití směsi ethylesteru kyseliny oc-
tové a n-hexanu 1/1 jako elučního činidla se získá 3,1 g
(49,9 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě žluté
olejovité látky.

3. stupeň

3-[2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-6-fenyl-cyklohept-1-
-enyl]-fenol, hydrochlorid

2,67 g produktu ze stupně 2 se vede do reakce stej-
ně, jako je popsáno v příkladě 1 , stupeň 4 , se 27 ml
roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové (33 % HBr). Při
analogickém zpracování se získá 1,24 g (50,2 % teorie)
volné base v názvu uvedené sloučeniny, která se pomocí tri-
methylchlorsilanu ve 2-butanonu převede na hydrochlorid.

T.t: od 105°C za rozkladu.

P ř í k l a d 4

[2-(3-methoxy-fenyl)-4-naft-1-yl-cyklohept-1-enyl-methyl]-
-dimethylamin, hydrochlorid

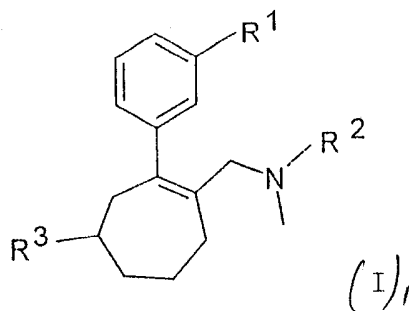
13.12.99

4,04 g 2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-6-naft-1-yl-cykloheptanolu (produkt z příkladu 2c, stupeň 3) se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 50 °C s 50 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové, načež se reakční směs zalkalísuje hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a methylalkoholu 4/1 jako elučního činidla, přičemž se získá 2,94 g (76,3 % teorie) volné base v názvu uvedené sloučeniny, která se pomocí směsi trimethylchlorsilanu a vody ve 2-butanonu převede na hydrochlorid.

PROJEKT VÝVOJE
PROJEKT VÝVOJE
PROJEKT VÝVOJE

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované cyklohepteny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, O-arylovou skupinu, alkyl-COO-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo aryl-COO-skupinu,

R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu nebo alkenylenarylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy a

R^3 značí $(CH_2)_{(0-1)}$ -cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, $-(CH_2)_{(0-2)}$ -arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu,

popřípadě ve formě svých enantiomerů, diastereomerů, racemá-

tů, basí nebo jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

2. Substituované cyklohepteny podle nároku 1 , obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, O-arylovou skupinu, alkyl-COO-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo aryl-COO-skupinu a R^2 a R^3 mají významy podle definice obecného vzorce I .

3. Substituované cyklohepteny podle nároku 1 nebo 2 , obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo O-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I .

4. Substituované cyklohepteny podle nároku 1 až 3 , obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo $(CH_2)_{(1-2)}$ -arylovou skupinu a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I .

5. Substituované cyklohepteny podle nároku 1 až 4 , obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu, R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a R^3 má významy podle definice obecného vzorce I .

6. Substituované cyklohepteny podle nároku 1 , obecného vzorce I , kterými jsou

13.10.99

- 3-[6-(4-chlor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-naft-1-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-naft-2-yl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-m-tolyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[6-(3-terc-butyl-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 6-[4-dimethylaminomethyl-3-(3-hydroxy-fenyl)-cyklohept-3-enyl]-naft-2-ol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-fluor-4-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(2-hydroxy-fenyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-cyklohexyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-cyklohexylmethyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-(6-benzyl-2-dimethylaminomethyl-cyklohept-1-enyl)-fenol, hydrochlorid,
- 3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-benzyl)-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,
- 3-(2-dimethylaminomethyl-6-fenethyl-cyklohept-1-

-enyl)-fenol, hydrochlorid,

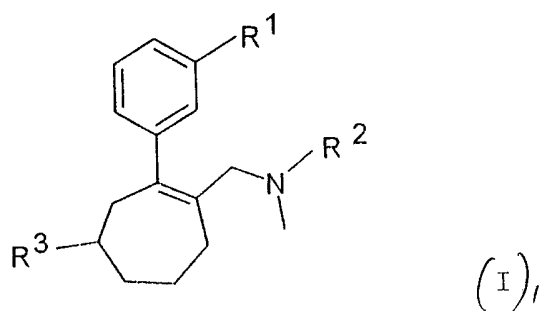
3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-fenyl)-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,

3-[2-dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-fenyl)-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid,

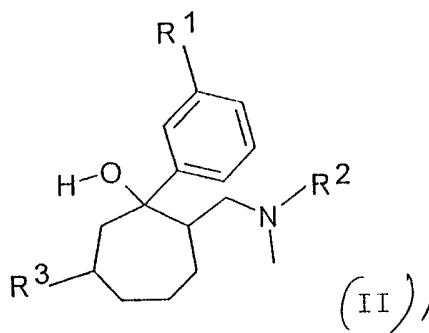
3-[2-[(methyl-fenethyl-amino)-methyl]-6-fenyl-
-cyklohept-1-enyl]-fenol, hydrochlorid a

[2-(3-methoxy-fenyl)-4-naft-1-yl-cyklohept-
-1-enyl-methyl]-dimethylamin, hydrochlorid.

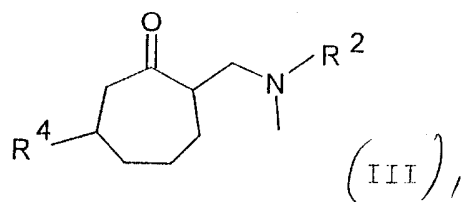
7. Způsob výroby substituovaných cykloheptenů obecného
vzorce I



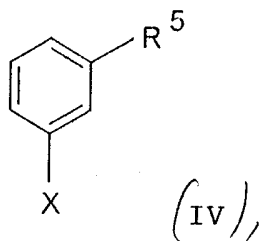
ve kterém mají R^1 až R^3 významy uvedené v nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechají reagovat
terciární alkoholy obecného vzorce II



ve kterém mají R^1 až R^3 významy, uvedené u vzorce I ,
s kyselinami při teplotě v rozmezí $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, při-
čemž terciární alkoholy obecného vzorce II se získají tak,
že se aminoketony obecného vzorce III



ve kterém má R^2 u vzorce I uvedený význam a R^4 má ten
samý význam jako R^3 , s výjimkou toho, že popřípadě přítomná
hydroxyfunkce se vyskytuje v chráněné formě jako benzyloxy-
skupina nebo silanyloxyskupina,
nechají reagovat s organokovovou sloučeninou obecného vzorce
IV

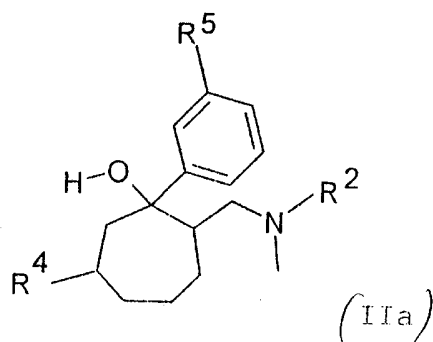


ve kterém

X značí MgCl , MgBr , MgI nebo Li a

R^5 má význam R^1 s výjimkou toho, že přítomná hydroxy-
funkce se vyskytuje v chráněné formě jako benzyl-
oxyskupina nebo silanyloxyskupina,

na sloučeninu obecného vzorce IIa



a tato se potom převede na sloučeninu obecného vzorce II .

8. Použití substituovaných cykloheptenů obecného vzorce I podle nároku 1 jako účinných látek v léčivech.

9. Použití podle nároku 8.,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že léčivo je analge-
tikum.