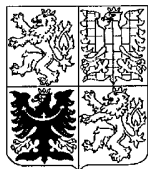


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/096977**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/18570**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/11001**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 585

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/18

A 61 K 31/44

A 61 P 25/00

//(C 07 D 471/18, C 07 D 221:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

UCB, S. A., Bruxelles, BE;

(72) Původce:

Grewal Gurmit, Natick, MA, US;

Toy-Palmer Anna, Arlington, MA, US;

Cai Xiong, Belmont, MA, US;

Latham George Mark, Cambridge, MA, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové azacyklické sloučeniny, farmaceutický
prostředek s jejich obsahem a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových azacyklických sloučenin,
farmaceutického prostředku s jejich obsahem a jejich použití
pro léčení bolesti. Sloučeniny podle vynálezu jsou
azaadamantany, azanoradamantany a azahomoadantany.

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
Hálkova 2, 120 00 Praha 2

**Nové azacyklické sloučeniny, farmaceutický prostředek
s jejich obsahem a jejich použití**

Tato přihláška je pokračováním U.S. předběžné přihlášky č.
60/096,977, podané 18. srpna 1998.

Oblast techniky

Předložený vynález se týká agonistů a antagonistů cholinergních receptorů a jejich použití jako antinocicepčních činidel (úleva bolesti) a jako činidel pro léčení řady neurologických a psychiatrických poruch. Obzvláště se vynález týká nových tříd azaadamantanů a azanoradamantanů.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné jako cholinergní agonisté a antagonisté. Jako takové jsou použitelné pro úpravu stavů, ve kterých dochází k nerovnováze cholinergní funkce. Příkladem cholinergní deficiencie je Alzheimerovo onemocnění, kde dochází k degeneraci cholinergních neuronů v CNS. Postsynaptické muskarinové receptory v předním mozku a hippocampu přetrvávají a proto muskarinová agonisté jsou užiteční při léčbě AD tím, že zastavují její postup a zlepšují kognitivní funkce. Cholinergní agonisté jsou také použitelní při léčení dalších poruch CNS včetně schizofrenie nebo schizofreniformních stavů, mánie, bipolárních poruch, deprese a úzkostí.

činidla a proto jsou použitelní při léčení silné a chronické bolesti. Cholinergní agonisté jsou také použitelní pro úlevu nitroočního tlaku, který byl zjištěn u glaukomu.

Mnoho periferních chorobných stavů vychází z nadměrné aktivity cholinergních receptorů. Cholinergní antagonisté jsou proto použitelní pro léčení těchto stavů. Příklady použitelnosti muskarinových antagonistů disfunkce močového měchýře, poruchy gastrointestinální motility a obstrukční onemocnění dýchacích cest jako jsou COPD a astma.

Ve vědecké a lékařské komunitě bylo vyvinuto značné úsilí pro vývoj neopiátových prostředků proti bolesti, které si uchovávají účinnost opiátů proti silné a chronické bolesti, ale postrádají náchylnost opiátů k respirační depresi, zácpě a vzniku závislosti. Studie provedené různými autory a výzkumníky prokázaly důležitost vysoce selektivních muskarinových agonistů pro použití v antinocicepci (léčení bolesti) bez doprovázejících nežádoucích vedlejších účinků. Výhody selektivních muskarinových agonistů pro blokování bolesti byly popsány v řadě publikací. Viz například Sauerburg a kol., Life Sci. 56, 807-814 (1995); Naguib a kol., Anesth. Analg. 85, 847-85 (1997); Eglen & Watson, Pharmacol. Toxicol. 78, 59-68 (1996).

Jeppesen a kol. WO 97/36906 s názvem "Heterocyclic Compounds and their Preparation and Use," popisuje sloučeniny obsahující nesubstituovaný azatricyklický heptan vázaný přímo k substituované nebo nesubstituované aromatické

heterocyklické skupině, kterou je 1,2,5-thiadiazol. Je uváděno, že sloučeniny jsou použitelné pro léčení onemocnění centrálního nervového systému ("CNS") způsobených špatnou funkcí muskarinového cholinergního systému.

Macleod a kol. WO 92/11261 o názvu "4-Azatricyklo[2,2.1,0²⁶]heptanes and Pharmaceutical Compositions," popisuje sloučeniny, obsahující nesubstituovaný azatricyklický heptan, vázaný přímo k substituované nebo nesubstituované 5-členné aromatické heterocyklické skupině, obsahující dva nebo tři heteroatomy, alespoň jeden z nichž je atom dusíku a další z nich je atom kyslíku nebo síry. Výhodné aromatické heterocyklické skupiny zahrnují 1,2,4-thiadiazol a 1,3,4-thiadiazol. Je uváděno, že sloučeniny jsou použitelné pro léčení neurologických a duševních nemocí, jejichž klinické manifestace jsou způsobeny cholinergní deficiencí.

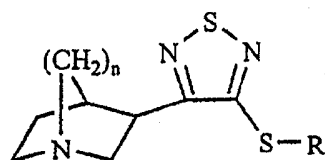
Sauerberg a kol. U.S. 5,578,602 o názvu "Certain 1-Azabicyklo[3,3.1]nonene Derivatives and Their Pharmacological Uses," popisuje sloučeniny, obsahující substituovaný nebo nesubstituovaný azabicyklický kruh, obsahující od čtyř do deseti atomů, vázaný přímo k substituované nebo nesubstituované 5-členné aromatické heterocyklické skupině, kterou je 1,2,5-thiadiazol nebo 1,2,5-oxadiazol. Výhodná provedení jsou ilustrovány azabicyklickými kruhy, obsahující 1-azabicyklo[3.3.1]nonen, 1-azabicyklo[3.2.3]oktan, 1-azabicyklo[2.2.2]oktan nebo 1-aza-bicyklo[2.2.1]heptan. Je

uváděno, že sloučeniny jsou použitelné jako muskarinová agonisté.

Sauerberg a kol. U.S. 5,641,791 o názvu "Heterocyclic Compounds and Their Preparation and Use," popisuje sloučeniny, obsahující substituovaný nebo nesubstituovaný azabicyklický oktan vázaný přímo k substituované nebo nesubstituované 5-členné aromatické heterocyklické skupině, kterou je 1,2,5-thiadiazol nebo 1,2,5-oxadiazol. Azabicyklický kruh je 1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Je uváděno, že sloučeniny jsou použitelné jako muskarinová agonisté.

Georgiev a kol. U.S. 4,739,074 o názvu "Adamantane Spiro-Pyrrolidene Derivatives," popisuje sloučeniny, obsahující nesubstituovaný tricyklický dekan vázaný přímo k substituované nebo nesubstituované 5-členné nearomatické heterocyklické skupině, obsahující jeden heteroatom, kterým je nitrogen. Je uváděno, že sloučeniny mají anti-Parkinsonovu aktivitu.

Olesen a kol., o názvu "3-(3-alkylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-azabicyklus. Structure-activity relationships for antinociception mediated by central muscarinic receptors," popisuje, jak uvádí název, sloučeniny struktury:



kde n je 1 (azanorbornanylthiadiazolyl) nebo 2 (chinuklidinylthiadiazolyl) a R je alkyl, které vykazují vysokou afinitu pro muskarinové receptory a indukují antinocicepci in vivo.

Shannon a kol., o názvu "In Vivo Pharmacology of Butylthio[2,2.2] (LY297802/NNCC11-1053), Orally Active Antinociceptive Muscarinic Agonist" popisuje (+)-3(S)-3-[4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan.

Tato sloučenina byla zvolena pro další výzkum na základě výsledků, presentovaných v Olesen a kol., supra. Shannon a kol. naznačují, že tato azabicyklo sloučenina může být selektivní agonista M4 receptoru.

I přes výsledky dosažené do současné doby však přetrvává potřeba antinocicepčních činidel.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká nových produkt, které jsou použitelné jako agonisté a antagonisté cholinergních receptorů. Ve výhodném provedení mohou, sloučeniny podle předloženého vynálezu působit selektivně na jisté muskarinové

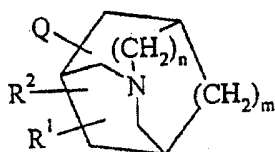
receptory, obzvláště na M4 receptory, se sníženými cholinergními vedlejšími účinky. V důsledku toho jsou vhodné pro terapeutické použití při léčení bolesti a dalších neurologických a psychiatrických poruch. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou členy nových tříd azaadamantanů, azanoradamantanů a azahomoadamantanů.

Dále se předložený vynález týká farmaceutických kompozic, obsahujících sloučeniny podle předloženého vynálezu a způsobů léčení bolesti a neurologických a psychiatrických poruch uvedenými farmaceutickými kompozicemi.

Všechny patentové přihlášky, patenty a další publikace, které jsou zde citovány, jsou zde ve své celistvosti zahrnuty jako reference.

Detailní popis výhodných provedení sloučenin

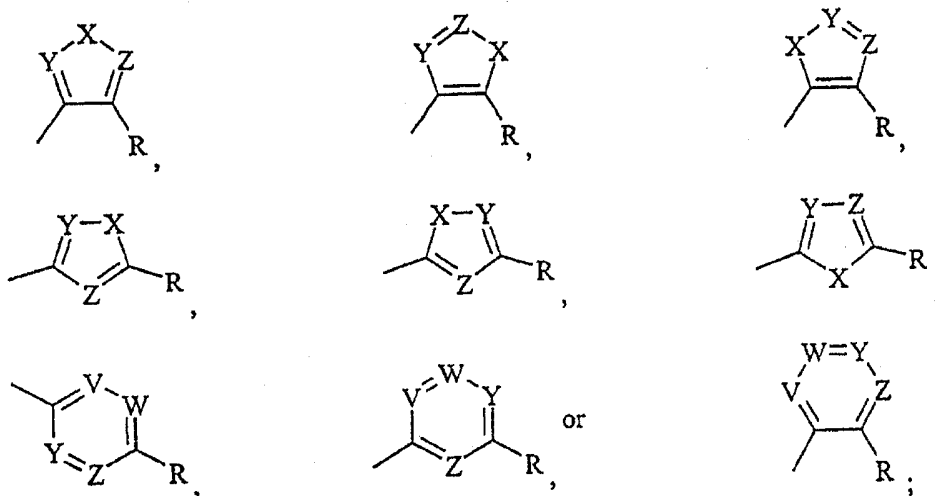
Nové sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou tvořeny azacyklickými systémy kruhů, které mají obecný vzorec I



I

včetně jejich geometrických isomerů, enantiomerů, diastereomerů, racemátů, jejich adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami a jejich prekurzorů, ve kterém

Q je



X je CH_2 , NH , O nebo S ;

V, W, Y a Z jsou nezávisle na sobě CH nebo N ;

n a m jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^1 a R^2 se nacházejí v libovolné poloze na azacyklickém kruhu, včetně místa připojení heterocyklu Q, a jsou nezávisle na sobě atom vodíku, $-\text{OH}$, atom halogenu, $-\text{NH}_2$, karboxy, přímý nebo rozvětvený $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkenyl, nebo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkinyl, přímý nebo rozvětvený $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy, nebo přímý nebo rozvětvený $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl substituovaný skupinou $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ nebo $-\text{CH}=\text{NOR}^3$; nebo

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě fenyl, fenoxý, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, kde každý z nich je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinou $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy, nebo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkylthio;

R je atom vodíku, atom halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$, SOR^3 , $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ nebo $-\text{CH}=\text{NOR}^3$; nebo

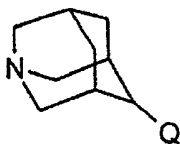
R je fenyl, fenoxý, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, přitom každý je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinou $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy, nebo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkylthio; nebo

R je 5 nebo 6 členný nasycený, částečně nasycený nebo aromatický heterocyklický kruh obsahující od jednoho do tří heteroatomů; a

R^3 a R^5 jsou nezávisle na sobě přímý, rozvětvený nebo cyklický $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ -alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ -alkinyl, nebo jejich kombinace, nebo R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě skupiny fenyl, fenoxý, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, přitom každá z předcházejících skupin je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem vodíku, atomem halogenu, skupinou $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkylthio nebo aryl; nebo

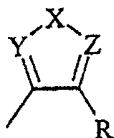
R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě 5 nebo 6 členné nasycené, částečně nasycené nebo aromatické heterocyklické kruhy, obsahující od jednoho do tří heteroatomů.

Ve výhodných provedeních jsou ve strukturálním obecném vzorci I m a n rovny 1 a sloučeniny podle předloženého vynálezu mají strukturální obecný vzorec:



II

ve kterém Q je:



X je S,

Y a Z jsou N, a

R je OR^3 nebo SR^3 .

Obzvláště mají výhodná provedení sloučenin strukturální obecný vzorec II, R^3 je $-CH^3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu (t.j. obecných vzorců I a II) jsou obzvláště použitelné pro indukci analgesie selektivním agonismem muskarinových M4 receptorů. Jsou použitelné jak in vivo (například pro léčení bolesti u savců, výhodně člověka, kteří mají jejich potřebu) stejně tak jako in vitro (například pro studium role muskarinových M4 receptorů v biologických procesech).

Definice:

Pokud není uvedeno jinak, jsou používány následující definice:

Výraz alkyl znamená nasycený přímý, rozvětvený, nebo cyklický (nebo jejich kombinace) C₁-C₁₀ uhlovodík a konkrétně zahrnuje neomezujícím způsobem methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, cyklopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyklohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl a decyl.

Výraz nižší alkyl, jak je zde používán, znamená C₁ až C₆ nasycený přímý, rozvětvený nebo cyklický (v případě C₆) uhlovodík a konkrétně zahrnuje neomezujícím způsobem methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, cyklopropylmethyl, pentyl, cyklopentyl, cyklobutylmethyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyklohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, a 2,3-dimethylbutyl.

Výraz alkylamino znamená aminovou skupinu, která má alkylový substituent.

Výraz alkynyl znamená C_2 až C_{10} přímý nebo rozvětvený uhlovodík s alespoň jednou trojnou vazbou.

Výraz nižší alkynyl znamená C_2 až C_6 alkynylovou skupinu, obzvláště zahrnující neomezujičím způsobem acetylenyl a propinyl.

Výraz aryl znamená fenyl, substituovaný fenyl nebo heteroaryl (jak je podrobněji definován dále), ve kterém substituent je atom halogenu, skupiny alkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, methylendioxy, kyano, $C(O)$ (nižší alkyl), karboxy, CO_2 alkyl, amid, amino, alkylamino a dialkylamino a ve kterém arylová skupina může mít až 3 substituenty.

Výraz halogen, jak je zde používán, zahrnuje fluor, chlor, brom, a jod. Výraz aralkyl znamená arylovou skupinu s alkylovým substituentem.

Výraz alkaryl znamená alkylovou skupinu, která má arylový substituent, včetně skupin benzyl, substituovaný benzyl, fenethyl nebo substituovaný fenethyl, kde substituenty jsou definovány jako pro arylové skupiny.

Heteroatom je N, S, nebo O.

Výraz heterocyklyl, heterocyklický, heterocyklus a jejich variace znamenají cykloalkylovou skupinu, substituovanou v kruhu jedním nebo více heteroatomy. Příklady heterocyklů zahrnují neomezujičím způsobem pyrrolidiny, piperidiny, a piperaziny.

Výrazy heteroaryl a heteroaromatická skupina, jak jsou zde používány, se týkají aromatické skupiny, která obsahuje alespoň jeden heteroatom v aromatickém kruhu. Příklady zahrnují neomezujičím způsobem furyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, benzofuranyl, chinolyl, isochinolyl, benzothienyl, isobenzofuryl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, purinyl, karbazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, isooxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, chinazolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinoxaliny, xanthinyl, hypoxanthinyl, pteridinyl, 5-azacytidinyl, 5-azauracyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, a pyrazolopyrimidinyl.

Výraz organický nebo anorganický aniont znamená organickou nebo anorganickou skupinu, která nese záporný náboj a může být použita jako negativní část soli.

Výraz "farmaceuticky přijatelné použití" znamená organickou nebo anorganickou skupinu, která nese kladný náboj a která může být použita spolu s farmaceutickým činidlem, například jako protiiont v soli.

Výraz "enantiomericky obohacená kompozice nebo sloučenina" znamená kompozici nebo sloučeninu, která obsahuje alespoň 95% hmotn. jednoho enantiomeru sloučeniny.

Výraz "farmaceuticky účinný derivát" znamená libovolnou sloučeninu, která po podání příjemci je schopna poskytnout přímo nebo nepřímo sloučeninu, která je zde popsána.

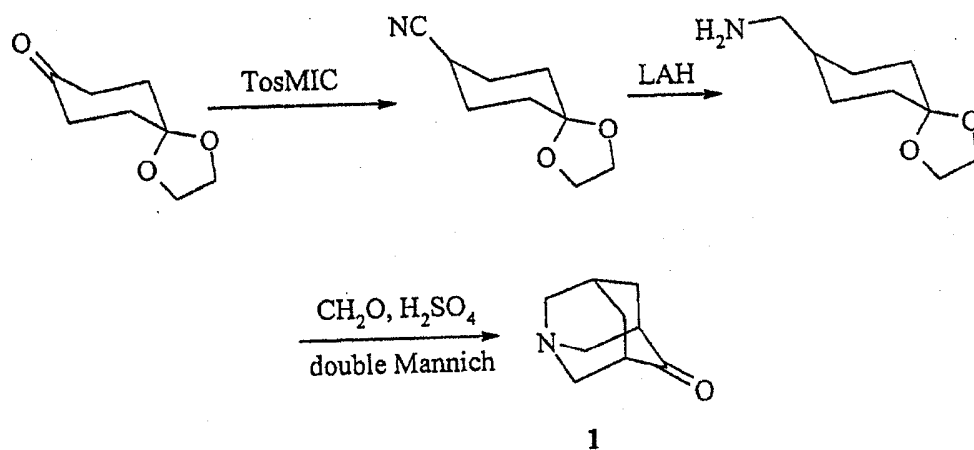
Výraz "prekurzor" znamená sloučeniny, které se rychle transformují in vivo pro získání požadované sloučeniny výše uvedeného vzorce, například hydrolýzou v krvi.

Podrobná diskuse se nachází v T. Higuchi a V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," sv. 14, C.S. Symposium Series, a v Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association a Pergamon Press, 1987, které jsou zde obě zahrnuty jako reference.

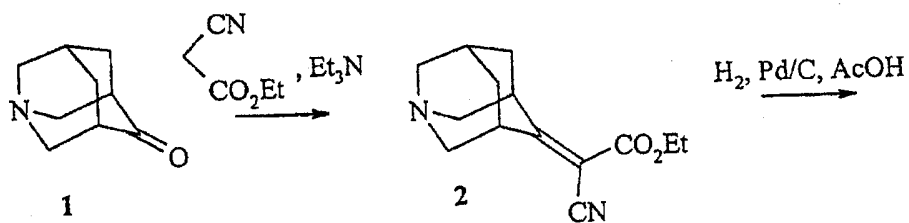
Syntetická schémata

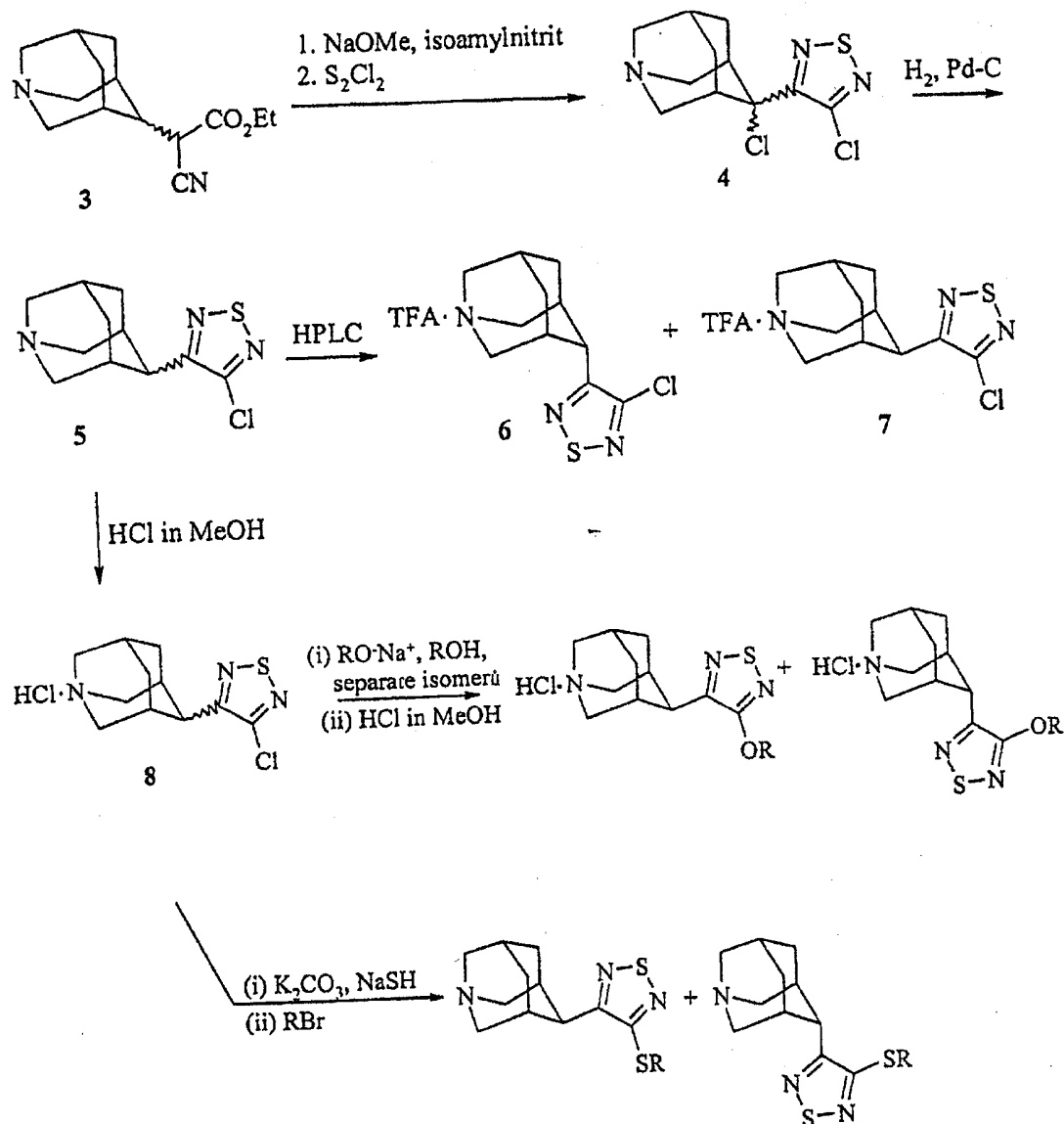
Následující syntetická schémata ilustrují, jak mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu vyrobeny. Odborník bude schopen na základě rutinní modifikace a/nebo úpravy následujících schémat syntetizovat libovolnou sloučeninu podle předloženého vynálezu.

Syntéza 1-azaadamantan-4-onového výchozího materiálu:



Syntéza azaadamantanů z 1-azaadamantan-4-onu:

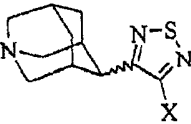
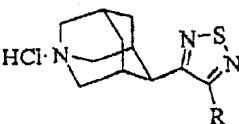
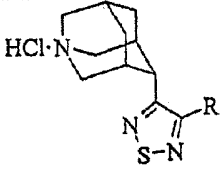




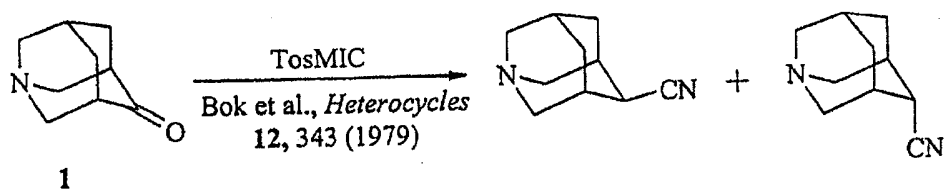
Jak je popsáno v Příkladech uvedených dále, následující sloučeniny byly vyrobeny podle dále uvedených schémat:

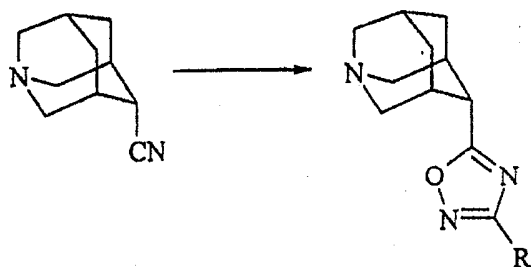
Tabulka 1

Azaadamantanové deriváty

					
Slouč.	X	Slouč.	R	Slouč.	R
9	-O-methyl	20	-O-methyl	21	-O-methyl
10	-O-ethyl	22	-O-ethyl	23	-O-ethyl
19	-O-propyl	11	-O-propyl	12	-O-propyl
		13	-O-butyl	14	-O-butyl
		15	-O-cyklopropylmethyl	16	-O-cyklopropylmethyl
		17	-O-isobutyl	18	-O-isobutyl
		24	-O-cyklopropylethyl	25	-O-cyklopropylethyl
		26	-O-sec butyl	27	-O-sec butyl
		28	S-propyl	29	-S-propyl
				30	-S-ethyl
				31	-S-butyl
				32	-S-cyklopropylmethyl

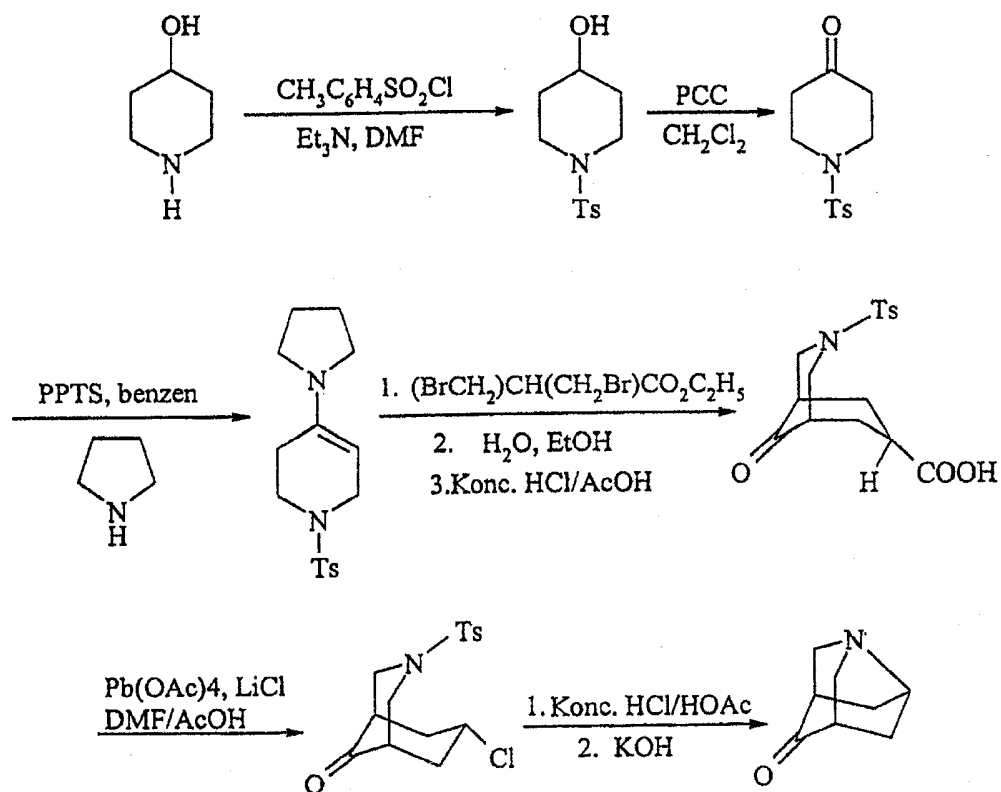
Syntéza oxadiazolových derivátů z 1-azaadamantan-4-onu:



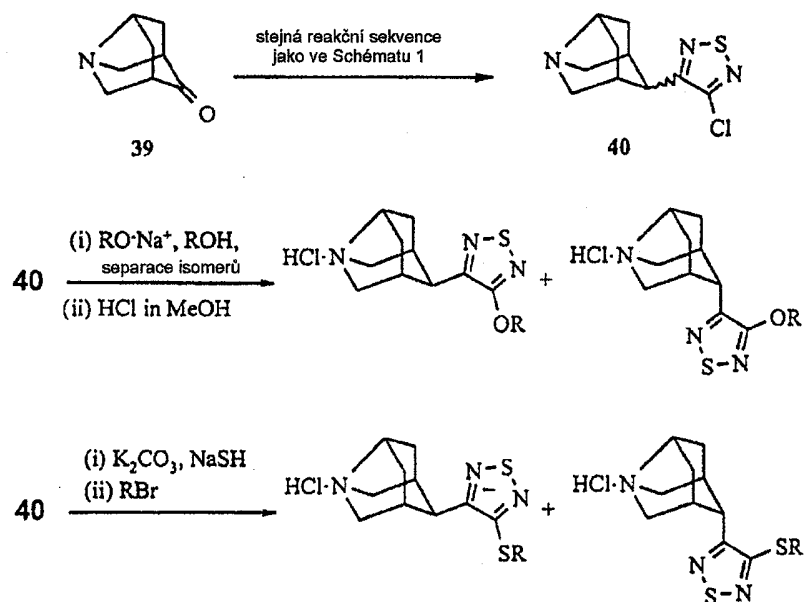


Syntéza 3-azanoradamantan-9-onu:

Viz Bok a kol., Heterocycles 12, 343 (1979); Speckamp a kol., Tetrahedron 27, 3143 (1971); a Bok a kol., Tetrahedron 35, 267 (1979); a Bok a kol., Tetrahedron 33, 787 (1977).



Syntéza 3-azanoradamantan-9-onových derivátů:

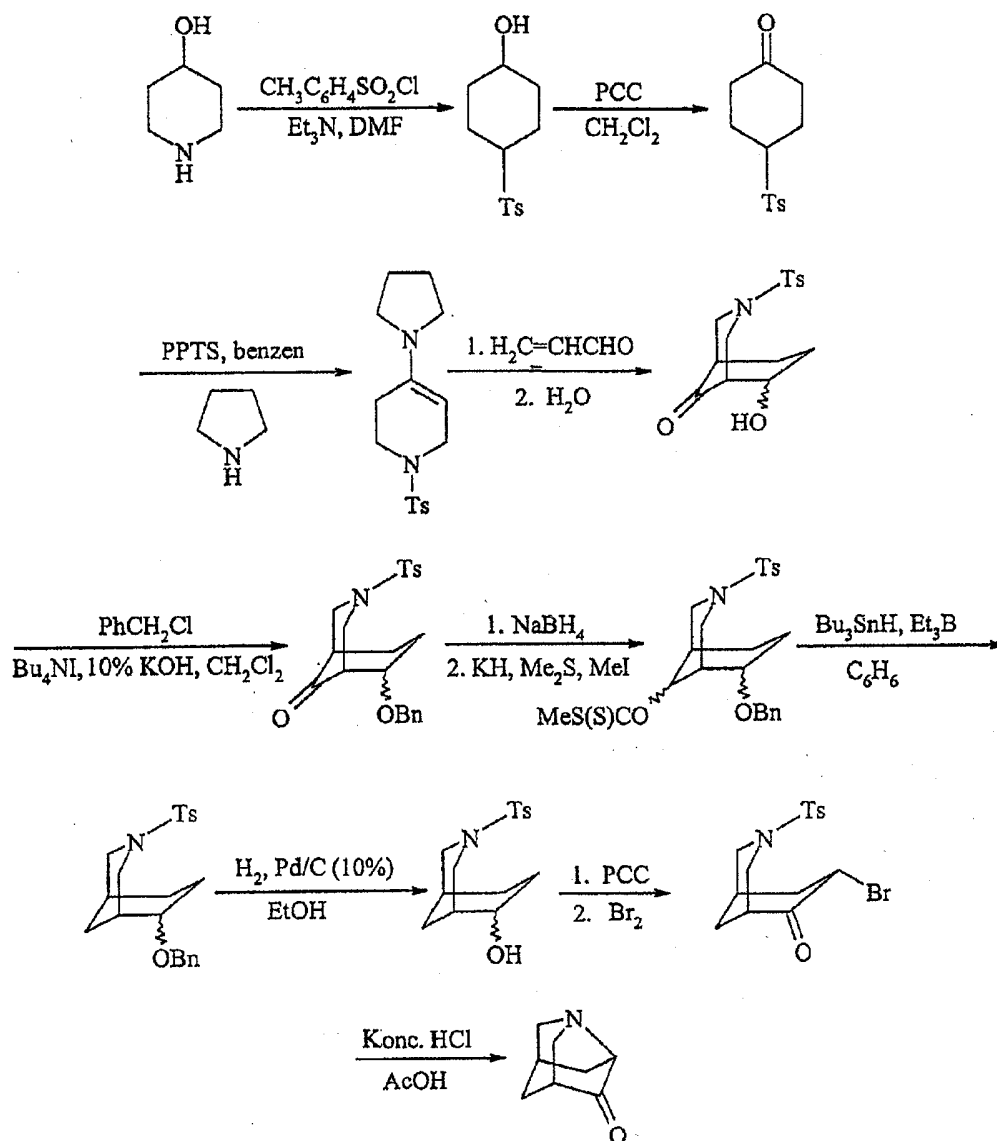


Tabulka 2: Azanoradamantanové deriváty

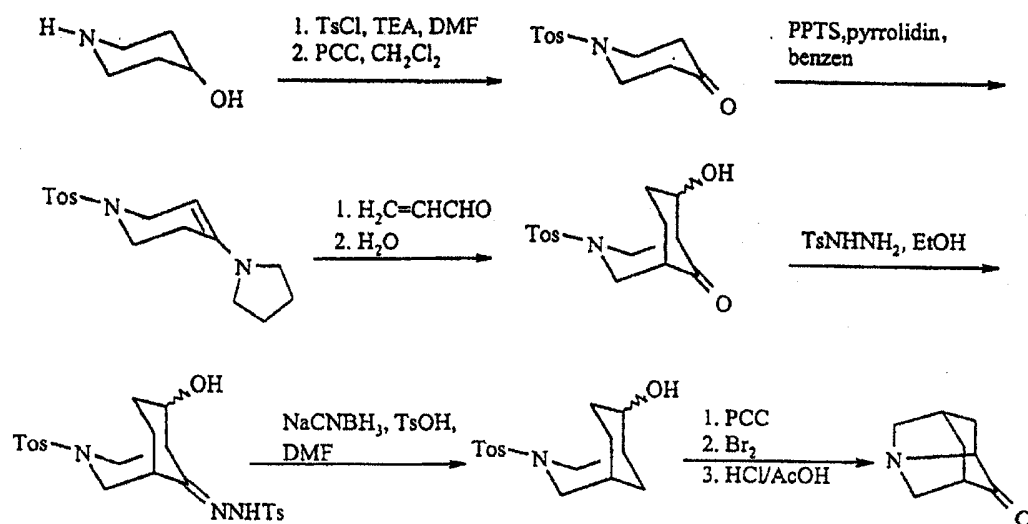
Slouč.	R	Slouč.	R
33	-O-ethyl	34	-O-ethyl
35	-O-propyl	36	-O-propyl
37	-O-isobutyl	38	-O-isobutyl
41	-S-propyl	42	-S-propyl

Syntéza 3-azanoradamantan-6-onu:

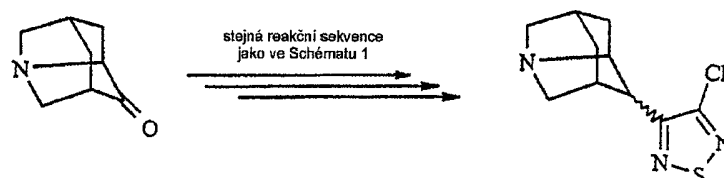
Viz Bok a kol., Heterocycles 12, 343 (1979).



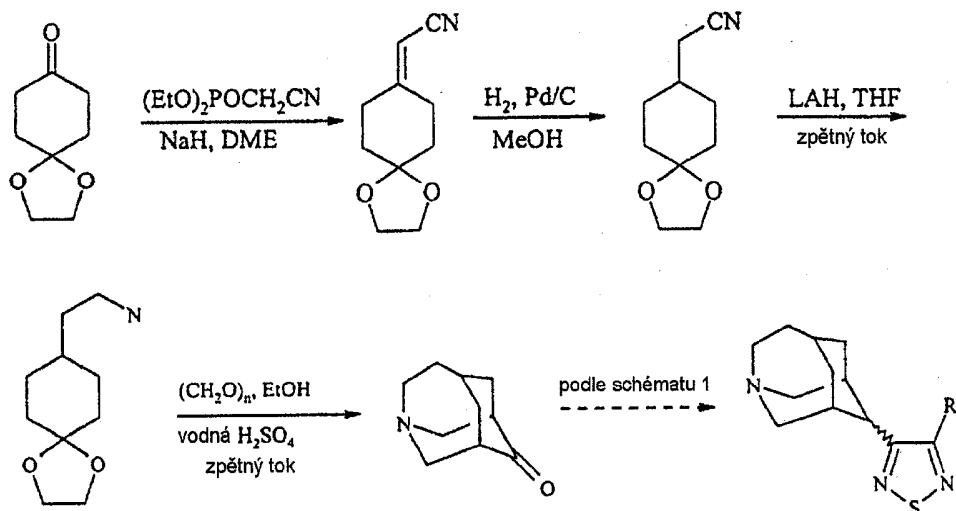
Alternativně je možno použít jiný podobný přístup:



Syntéza 3-azanoradamantan-6-(chlorthiadiazolu):



Syntéza azahomoadamantanů:



Farmaceutické kompozice, způsoby léčení a podávání

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné jako agonisté a antagonisté cholinergních receptoru. Ve výhodném provedení působí sloučeniny podle předloženého vynálezu selektivně na M_4 centrální muskarinové receptory a proto blokují bolest.

Člověk, koně, psi, hovězí dobytek a další zvířata a obecně savci, trpící bolestí, mohou být léčení podáváním pacientovi účinného množství jedné nebo více výše uvedených sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů nebo solí ve farmaceuticky přijatelném nosiči nebo ředidlu pro snížení vytváření kyslíkových radikálů. Účinné materiály mohou být podávány libovolnou vhodnou cestou, například orálně, parenterálně, intravenózně, intradermálně, subkutánně, nebo topicky, v tekuté, krémové, gelové nebo pevné formě.

Jak je zde používán, výraz farmaceuticky přijatelné soli nebo komplexy znamená soli nebo komplexy, které si uchovávají požadovanou biologickou aktivitu výše definovaných sloučenin a vykazují minimální nežádoucí toxikologické účinky. Příklady takových solí zahrnují neomezujícím způsobem adiční soli s kyselinami, vytvořené z anorganických kyselin (například, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná a podobně) a soli vytvořené z organických kyselin jako je kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina askorbová, kyselina benzoová, kyselina třísllová, kyselina palmitová, kyselina alginová, kyselina polyglutamová, kyselina naftalensulfonová, kyselina naftalendisulfonová a kyselina polygalakturonová. Sloučeniny mohou také být podávány ve formě farmaceuticky přijatelných kvaterních solí známých odborníkům, které obsahují kvaterních amoniové soli obecného vzorce $-NR^+Z^-$, ve kterém R je alkyl nebo benzyl a Z je protiiont, zahrnující chlorid, bromid, jodid, -O-alkyl, toluensulfonát, methylsulfonát, sulfonát, fosforečnan nebo karboxylát (jako je benzoát, jantaran, octan, glykolát, maleinan, malonan, citronan, vínan, askorbát, benzoát, skořican, mandlan, benzyloát a difenylacetát).

Účinná sloučenina je obsažena ve farmaceuticky přijatelném nosiči nebo ředidle v množství dostatečném pro dodání pacientovi terapeuticky účinného množství bez vyvolání závažných toxických účinků u léčeného pacienta. Výhodná dávka

účinné sloučeniny pro všechny výše uvedené stavy je v rozmezí přibližně od 0,01 do 300 mg/kg, výhodně od 0,1 do 100 mg/kg na den, obecněji od 0,5 do přibližně 25 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti příjemce na den. Typická topická dávka je v rozmezí 0,01-3 % hmot. ve vhodném nosiči. Rozmezí účinných dávek farmaceuticky přijatelných derivátů může být vypočteno na základě hmotnosti základní sloučeniny určené k podávání. Jestliže derivát vykazuje aktivitu sám o sobě, účinná dávka může být odhadnuta výše uvedenými způsoby, používající hmotnost derivátu, nebo je možné použít jakýkoli jiný způsob známý odborníkům.

Způsoby podle předloženého vynálezu zahrnují podávání savci (výhodně člověku), trpícímu bolest, farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu v množství dostatečném pro úlevu bolesti. Sloučenina se výhodně podává v libovolné vhodné jednotkové dávkové formě, neomezuujícím způsobem zahrnující jednotkovou dávkovou formu, obsahující 1 až 3000 mg, výhodně 5 až 500 mg účinné složky v jednotkové dávkové formě. Orální dávka 1-500, výhodně 10-250, výhodněji 25-250 mg je obvykle výhodná.

Účinné složky by měly být podávány pro dosažení špičkových koncentrací účinné sloučeniny v plasmě přibližně 0,001-30 μM , výhodně přibližně 0,01-10 μM . Toho může být dosaženo například intravenózní injekcí roztoku nebo přípravku účinné složky, popřípadě ve fyziologickém roztoku nebo vodném médiu nebo podáváním jako bolus účinné složky.

Koncentrace účinné sloučeniny v kompozici léčiva závisí na rychlosti absorpce, distribuce, inaktivace a exkrekce léčiva stejně tak jako na dalších faktorech, které jsou známy odborníkům. Je nutné uvést, že hodnoty dávek budou také kolísat v závislosti na závažnosti stavu, který má být zmírněn. Je také zřejmé, že pro libovolný konkrétní subjekt by měl být specifický dávkovací režim upraven s časem podle individuální potřeby a profesionálního úsudku osoby, která nařizuje nebo sleduje podávání kompozic a proto jsou rozmezí koncentrací zde uvedeny pouze jako příklady a nemají za cíl omezit rozsah nebo použití nárokováných kompozic. Účinná složka může být podávána najednou nebo může být rozdělena do většího množství malých dávek, určených k podávání v různých časových intervalech.

Orální kompozice obecně obsahují inertní ředidlo nebo požitelný nosič. Mohou být obsaženy v želatinových kapslích nebo lisovány do tablet. Pro účely orálního terapeutického podávání, může být účinná sloučenina smíchána s excipienty a použita ve formě tablet, pastilky, nebo kapslí. Farmaceuticky slučitelná vazebná činidla a/nebo adjuvants mohou být zahrnuta jako část kompozice.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobně mohou obsahovat libovolnou z následujících složek nebo sloučenin podobné povahy: vazebná činidla jako je mikrokryсталická celulóza, guma, tragakanth nebo želatina; excipienty jako je škrob nebo laktóza, disperzní činidla jako je kyselina alginová,

Primogel nebo kukuřičný škrob; lubrikanty jako je stearan hořečnatý nebo Sterore; kluzná činidla jako je koloidní oxid křemičitý; sladidla jako je sacharóza nebo sacharin; nebo chuťová činidla jako je peppermint, methyl salicylát nebo ovocná chuťová činidla. Pokud dávková jednotková forma je kapsle, může tato obsahovat kromě výše uvedených materiálů také tekuté nosiče jako jsou mastné oleje. Navíc dávkové jednotkové formy mohou obsahovat různý další materiály, které modifikují fyzikální formu dávkové jednotky, například povlaky tvořené cukrem, šelakem nebo enterickými činidly.

Účinná sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo derivát mohou být podávány jako složky elixíru, suspenze, sirupu, oplatky, žvýkačky nebo podobně. Sirup může obsahovat kromě účinných sloučenin také sacharózu jako sladidla a dále jistá konzervační činidla, barviva a chuťová činidla.

Účinná sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty nebo soli mohou také být smíchány s dalšími účinnými materiály, které nezhoršují požadované působení nebo s materiály, které jsou doplňky požadovaného působení, jako jsou antibiotika, antifungální protizánětlivé nebo antivirální sloučeniny.

Roztoky nebo suspenze, použité pro parenterální, intradermální, subkutánní nebo topické použití mohou obsahovat následující složky: sterilní ředidla jako je voda pro injekce, fyziologický roztok, oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo další syntetická rozpouštědla;

antibakteriální činidla jako je benzylalkohol nebo methylparaben; antioxidanty jako jsou kyselina askorbová nebo hydrogensíran sodný; chelační činidla jako je kyselina ethylendiamintetraoctová; pufrý jako jsou acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla pro úpravu tonicity jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální přípravek může být uzavřen v ampuli, stříkačce na jedno použití nebo nádobce pro více dávek, vyrobené ze skla nebo plastu.

Je-li látka podávána intravenózně, výhodné nosiče jsou fyziologický roztok nebo fosfátově pufovaný fyziologický roztok (PBS).

V jednom provedení se účinné sloučeniny připraví s nosiči, které chrání sloučeninu proti rychlé eliminaci z těla, jako jsou přípravky pro řízené uvolňování, včetně implantátů nebo mikroenkapsulovaných podávacích systémů. Mohou být použity biodegradovatelné biokompatibilní polymery jako jsou ethylenvinylacetáty, polyanhydridy, kyselina polyglykolová, kolagen, polyorthoestery a polymery mléčné kyseliny. Způsoby přípravy takových přípravků jsou odborníkům známy. Materiály mohou také být získány komerčně od Alza Corporation (CA) a Scios Nova (Baltimore, Md.). Mohou také být použity liposomální suspenze s farmaceuticky přijatelnými nosiči, které mohou být připraveny způsoby známými odborníkům, například jak je popsáno v U.S. Pat. č. 4,522,811 (který je ve své celistvosti zahrnut jako reference). Například mohou liposomové přípravky být připraveny rozpuštěním vhodných lipidů (jako je stearoyl fosfatidyl ethanolamin, stearoyl

fosfatidyl cholin, arachadoyl fosfatidyl cholin a cholesterol) v anorganickém rozpouštědle, které se potom odpaří, zanechá tenký film usušeného lipidu na povrchu nádrže. Vodný roztok účinné sloučeniny nebo jejího monofosforečnanového, difosforečnanového a/nebo trifosforečnanového derivátu se potom vloží do nádrže. Obsah nádrže se potom ručně míchá pro udržení volného lipidového materiálu od stěn nádrže a pro disperzi lipidových agregátů, čímž se vytvoří liposomální suspenze.

Následující příklady jsou uvedeny pouze jako ilustrace a nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu předmětu vynálezu jakýmkoli způsobem. Odborníkovi je zřejmé, že mohou být provedeny variace a modifikace následujících příkladů, aniž by došlo k odchýlení od ducha a rozsahu předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ethyl 2-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yliden)-2-kyanoacetát (2)

Směs 5-(azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dekan-2-onu (Becker a Flynn, Synthesis 1992, 1080) (1, 5,0 g, 33 mmol), ethyl-kyanoacetátu (7,0 ml, 66 mmol) a triethylaminu (6,9 ml, 49,5 mmol) byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 3 hodin. Směs byla ochlazená na teplotu okolí a byl přidán toluen (250 ml). Toluenový roztok byl promýván vodou (3 X 200 ml), sušen nad

NaHCO₃ a odpařen v rotační odparce. Residuum bylo sušeno vakuovou pumpou pro získání sloučeniny 2 (4,5 g, hnědý olej, 55%), která byla použita pro následující krok bez dalšího čištění.

Příklad 2

Ethyl 2-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-2-kyanoacetát
(3)

Surový produkt 2 (4,5 g, 18,3 mmol) byl rozpuštěn v absolutním ethanolu (100 ml). Roztok byl zbaven plynů probubláváním argonem a byla do něj přidána ledová kyselina octová (5 ml) a Pd/C (10%, 500 mg). Směs byla míchána pod vodíkovou atmosférou přes noc, filtrována přes vrstvu celitu, odpařena v rotační odparce a sušena vakuovou pumpou pro získání acetátové soli požadovaného produktu. Toto residuum bylo vyjmuto v methylenchloridu (300 ml) a nasyceném roztoku NaHCO₃ (150 ml). Organická vrstva byla oddělena a promývána nasyceným roztokem NaHCO₃ (150 ml x 3), sušena nad síranem sodným a odpařena v rotační odparce pro získání sloučeniny 3 ve formě žlutého oleje (4,5 g, 99%).

Příklad 3

3-(5-aza-2-chlortricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-chlor-
1,2,5-thiadiazol (4)

Hydrid sodný (400 mg, 60% olejová suspenze, 10 mmol) byl přidán do směsi methanol/ethanol (1:1, 15 ml). Byl přidán roztok sloučeniny 3 (2,5 g, 10 mmol) v téže směsi

methanol/ethanol (2 ml) a výsledná reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 30 min. Potom byla ochlazená na teplotu 0 °C a byl do ní přidán isoamylnitrit (1,5 ml, 11 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut, rozpouštědlo bylo odstraněno v rotační odparce a residuum bylo azeotropováno přidáním toluenu třikrát. Residuum bylo rozpuštěno v DMF (5 ml), ochlazená na teplotu 0 °C a bylo po kapkách s mícháním přidáno do chlazeného roztoku (0 °C) S₂Cl₂ (2,4 ml, 30 mmol) v 2 ml DMF. Směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 48 hodin. Reakce byla zastavena přidáním ledově studené vody (50 ml). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 30 minut, filtrována, ochlazená na teplotu okolí a byla alkalizována vodným roztokem 4N NaOH. Výsledná směs byla extrahována toluenem (3 X 100 ml). Zkombinované extrakty byly promývány solankou a sušeny nad NaHCO₃. Rozpouštědlo bylo odstraněno v rotační odparce a residuum bylo ponecháno procházet malou kolonou silikagelu, vymývající amoniem nasyceným methanolem (5%) v chloroformu pro získání směsi isomerů sloučeniny 4 (800 mg, 28%), která obsahovala jen malé množství nečistot a byla použita bez další čištění.

Příklad 4

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-chlor-1,2,5-thiadiazol (5)

Směs isomerů sloučeniny 4 (800 mg, 2,76 mmol) byla rozpuštěna v 50 ml ethanolu a výsledný roztok byl zbaven plynů probubláváním argonem. Bylo přidáno Pd/C (300 mg, 10%) a reakční směs byla míchána pod vodíkovou atmosférou po dobu 2

dní. Směs byla filtrována přes celit a katalyzátor byl vymyt methylenchloridem obsahujícím 15% amoniem nasycený methanol (200 ml). Filtrát byl odpařen v rotační odparce a residuum bylo vystaveno radiální chromatografii, používající chromatotron (vymývací rozpouštědlo; 5% amoniem nasycený methanol v methylenchloridu) pro získání směsi isomerů sloučeniny 5. Část této směsi byla separována na její dvě složky 6 a 7 používající HPLC (C_{18} , 7% acetonitril ve vodě + 0,1% TFA). Pseudoasymetrie těchto dvou složek ('r' pro 6 a 's' pro 7) byla určena použitím NOE difference a homonukleárního protonového COSY experimentu. Zbytek směsi sloučeniny 5 byl rozpuštěn v 2N vodném HCl v methanolu (5 ml) a byl koncentrován ve vakuu pro získání bledě žluté pevné látky 8 (300 mg, 37%).

Příklad 5

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-alkoxy-1,2,5-thiadiazoly: Obecný způsob

Alkoxid sodný byl vytvořen přidáním NaH (35 mg, 60% olejová suspenze, 0,9 mmol) do odpovídajícího alkoholu (5 ml) s mícháním. Míchání pokračovalo při teplotě okolí po dobu 30 min. Do výsledného alkoxidového roztoku byl přidán chlorthiadiazol 8 (25 mg, 0,08 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě 60-70 °C přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno pod vakuum a residuum bylo vyjmuto methylenchloridem (20 ml), promýváno vodou (2 X 20 ml) a solankou (20 ml), sušeno nad uhličitanem sodným a odpařeno v rotační odparce. Residuum bylo filtrováno přes malou kolonu

oxidu křemičitého a potom vystaveno radiální chromatografii na chromatotronu, vymývající 5% amoniem nasyceným methanolem v methylenchloridu nebo bylo zpracováno pomocí HPLC s obrácenými fázemi (YMC-pack ODS-AQ, 20X10 mm LD., S-5 μ M; mobilní fáze voda:acetonitril s 0,1 % TFA) pro získání 'r' a 's' isomerů, které byly zpracovány methanolickým HCl pro získání odpovídajících hydrochloridových solí.

Příklad 6

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-methoxy-1,2,5-thiadiazoly (20 a 21)

Výše uvedený obecný způsob byl proveden používající methanol jako alkohol pro získání surové směsi 'r' a 's' isomerů (10 mg, 50 %). Část této směsi byla použita pro separaci isomerů pomocí HPLC (voda:acetonitril/80:20 s 0,1% TFA) následovanou přeměnou na jejich HCl soli pro získání 0,5 mg sloučeniny 20 a 1,3 mg sloučeniny 21.

Příklad 7

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-ethoxy-1,2,5-thiadiazoly (22 a 23)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající ethanol jako alkohol pro získání surové směsi 'r' a 's' isomerů (10 mg, 50 %). Část této směsi byla použita pro separaci isomerů pomocí HPLC (voda:acetonitril/75:25 s 0,1 % TFA) s následnou přeměnou na jejich HCl soli pro získání 1,5 mg sloučeniny 22 a 0,8 mg sloučeniny 23.

Příklad 8

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-propoxy-1,2,5-thiadiazol (11 a 12)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající n-propanol jako alkohol pro získání sloučeniny 11 (12 mg) a sloučeniny 12 (6 mg, 71 % společně pro 11 a 12).

Příklad 9

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-butoxy-1,2,5-thiadiazol (13 a 14)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající n-butanol jako alkohol pro získání sloučeniny 13 (6 mg) a sloučeniny 14 (2,5 mg, 33% společně pro 13 a 14).

Příklad 10

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-cyklopropylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol (15 a 16)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající cyklopropylmethanol pro získání sloučeniny 15 (2 mg) a sloučeniny 16 (2 mg, 16% společně pro 15 a 16).

Příklad 11

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-(2-methyl propoxy)-1,2,5-thiadiazol (17 a 18)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající iso-butanol jako alkohol pro získání sloučeniny 17 (4,6 mg) a sloučeniny 18 (2 mg, 26% společně pro 17 a 18).

Příklad 12

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-cyklopropylethoxy)-1,2,5-thiadiazols (24 a 25)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající cyklopropylethanol jako alkohol pro získání sloučeniny 24 (2,2 mg) a sloučeniny 25 (2,7 mg, 20% společně pro 24 a 25).

Příklad 13

3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-(1-methyl propoxy)-1,2,5-thiadiazoly (26 a 27)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající sek.-butanol jako alkohol pro získání sloučeniny 26 (1,3 mg) a sloučeniny 27 (2,4 mg, 15% společně pro 26 a 27).

Příklad 14

4-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-alkylthio-1,2,5-thiadiazoly: Obecný způsob:

3-(5-Azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-chlor-1,2,5-thiadiazol (8, 34 mg, 0,117 mmolů) byl zkombinován s bezvodým uhličitánem draselným (18 mg, 0,130 mmolů) a bezvodým hydrogensulfid sodný (8 mg, 0,142 mmolů). Do této bezvodý, vzduchu prosté směsi pod argonovou atmosférou byl přidán

bezvodý dimethylformamid (4 ml). Tato směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 20 minut, kdy TLC prokázalo, že nezůstal žádný výchozí chlorthiadiazol (R_f 0,31, monitorováno na SiO_2 analytických destičkách s použitím 10% $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CHCl}_3$). V tento okamžik byla směs ochlazená na teplotu 0°C a byl do ní přidán odpovídající 1-bromalkan (0,40 mmolů). Po míchání po dobu 30 minut při teplotě 0°C byla směs odpařena a čištěna používající sloupcovou chromatografii (neutrální oxid hlinitý; 1 % $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CHCl}_3$) pro získání s a r isomerů.

Příklad 15

4-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-propylthio-1,2,5-thiadiazoly (28 a 29)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající 1-brompropan jako alkylbromid pro získání sloučeniny 28 (7,5 mg), sloučeniny 29 (4,2 mg, 33% společně pro 28 a 29) a 10 mg směsi obou.

Příklad 16

4-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol (30)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající 39 mg sloučeniny 8 a bromethan jako alkylbromid pro získání sloučeniny 30 (4,8 mg 13%).

Příklad 17

4-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-butylthio-1,2,5-thiadiazol (31)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající 36 mg sloučeniny 8 a 1-brombutan jako alkylbromid pro získání sloučeniny 31 (2,6 mg 7%).

Příklad 18

4-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-(cyklopropylmethyl)thio-1,2,5-thiadiazol (32)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající 32 mg sloučeniny 8 a cyklopropylmethylbromid jako alkylbromid pro získání sloučeniny 32 (5,1 mg 15%).

Příklad 19

4-(3-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]non-9-yl)-3-chlor-1,2,5-thiadiazol (40)

Sloučenina 40 byla syntetizována vycházejíce ze sloučeniny 39 (viz Bok a kol., Heterocycles 12, 343 (1979); Speckamp a kol., Tetrahedron 27, 3143 (1971); a Bok a kol., Tetrahedron 35, 267 (1979); a Bok a kol., Tetrahedron 33, 787 (1977)) postupem podle téhož syntetického schématu jako pro syntézu sloučeniny 8 ze sloučeniny 1.

Příklad 20

4-(3-Azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]non-9-yl)-3-alkoxy-1,2,5-thiadiazoly: Obecný způsob

Alkoxid sodný byl vyroben přidáním NaH (15 mg, 60% olejová suspenze, 0,4 mmol) do odpovídajícího alkoholu (2 ml) s mícháním. Míchání pokračovalo při teplotě okolí po dobu 30 minut. Do výsledného alkoxidového roztoku byl přidán chlorthiadiazol 40 (10 mg, 0,04 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě 60-70 °C přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a residuum bylo vyjmuto methylenchloridem (20 ml), promýváno vodou (2 X 20 ml) a solankou (20 ml), sušeno nad uhličitanem sodným a odpařeno v rotační odparce. Residuum bylo filtrováno přes malou kolonu oxidu křemičitého a potom vystaveno HPLC s obrácenými fázemi (YMC-pack ODS-AQ, 20X 10 min LD., S-5 µM; mobilní fáze voda:acetonitril s 0,1 % TFA) pro získání 'r' a 's' isomerů, které byly zpracovány methanolickým HCl pro získání odpovídajících hydrochloridových solí.

Příklad 21

4-(3-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]non-9-yl)-3-ethoxy-1,2,5-thiadiazoly (33 a 34)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající ethanol jako alkohol pro získání sloučeniny 33 (1,1 mg) a sloučeniny 34 (0,9 mg, 19,2% kombinovaný výtěžek).

Příklad 22

4-(3-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]non-9-yl)-3-propyloxy-1,2,5-tlziadiazoley (35 a 36)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající propanol jako alkohol pro získání sloučeniny 35 (2,95 mg) a sloučeniny 36 (2,11 mg, 47% kombinovaný výtěžek).

Příklad 23

4-(3-azatricyklo[3.3.1.1^{<3,7>}]non-9-yl)-3-isobutyloxy-1,2,5-thiadiazoly (37a 38)

Byl použit výše uvedený obecný způsob používající butanol jako alkohol pro získání sloučeniny 37 (2,51 mg) a sloučeniny 38 (1,68 mg, 47% kombinovaný výtěžek).

Příklad 24

Test švihání ocasem

Test švihání ocasem je obecně používaný zvířecí model analgesie. Je to dostatečně přísný test, aby opiáty (například morfium) vykazovaly aktivitu v tomto modelu, zatímco nesteroidní protizánětlivá činidla (NSAD) jako je ibuprofen jsou neúčinná. Jako takový je to užitečný testovací systém pro zkoumání použitelnosti nových sloučenin pro léčení silné a chronické bolesti.

Samice CD-1 myši o hmotnosti 20-30 gramů byly získány os společnosti Charles River Laboratories (Wilmington, MA, USA). Byl použit komerčně dostupný měřič švihání ocasem při analgesii (Model TF-6 Analgesia Meter, Emdie Instrument Co., Maidens, Virginia). Zářivý zdroj tepla byl nastaven tak, že kontrol myši měly latenci švihání ocasem 2-4 sekund. 10-

sekundový prahový čas byl použit jako maximální latence pro zabránění poškození ocasu myši. Latence pro každou myš (střední hodnota ze dvou oddělených výsledků testů pro každý okamžik) byla získána v čase 0 (těsně před podáním dávky), 5, 15, 30 a 60 minut. Časové body po injekci sloučeniny a procento maximálního možného účinku (% maximal possible effect - MPE) byly vypočteny použitím vzorce

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{latence po podání léčiva} - \text{latence před podáním léčiva}}{\text{prahová doba} - \text{latence před podáním léčiva}} \times 100$$

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1 uvedené níže.

Hodnocení slinění

Slinění bylo hodnoceno podrobným vizuálním zkoumáním tlamy zvířete a bylo hodnoceno podle následující stupnice: 0, žádné známky slin v tlamě zvířete; 1, evidence slin v tlamě zvířete, ale žádné na čenichu zvířete; a 2, evidence v tlamě zvířete i na čenichu zvířete. Každé zvíře bylo hodnoceno 5, 15, 30 a 60 minut po injekci sloučenin.

Teplotní body: Při teplotě okolí byla teplotní sonda (typ T Thermocouple Thermometr, BAT-10; Physitemp Inc., Clifton, NJ) vložena 1,0 cm do rekta myši pro měření její tělesné teploty a zaznamenávána 0 (před podáním léčiva jako kontrolní základní úroveň), 10, 25 a 55 minut po injekci sloučenin.

Sedativní působení:

Sedativní působení bylo hodnoceno podrobným vizuálním pozorováním zvířete.

Příklad 25

Vazba na klonované lidské M4 nAChR exprimované v CHO-K1 buňkách

Následující protokol byl použit pro detekci vazby klonovaných lidských M4 mAChR exprimovaných v CHO-K1 buňkách.

Membránové preparáty byly vytvořeny z CHO-K1 buněk, exprimujících lidské M4 mAChR. Alikvoty membrán byly uchovávány při teplotě -70°C a byly rozmrazeny v den pokusu. Pro každý test byl CHO-K1 M4 membránový preparát (přibližně 20 μg proteinu) inkubován s testovanou sloučeninou a 2,5 nM ^3H -oxotremorinu M (DuPont, NEN) v 20 mM HEPES pufru, pH 7 s testovacím objemem 200 μl . Testy byly inkubovány v 96-jamkových polypropylenových destičkách po dobu 40 minut při teplotě okolí. Nespecifická vazba byla paralelně inkubována ve vzorcích v přítomnosti 10 μM atropinu (Sigma) namísto testovaných sloučenin. Inkubace byly ukončeny rychlou vakuovou filtrací použitím Packard destičkového analyzátoru 96-jamkových Whatman GF/B filtrovacích destiček, navlhčených 0,5% polyethyleniminu. Filtrovací destičky byly promývány rychle čtyřikrát 0,2 ml alikvoty vody. Destičky byly sušeny vložím pod zahřívací lampu na dobu 5 minut. Destičky byly počítány pomocí scintilačního počítače Packard po přidání 35

μ l scintilační tekutiny Microscint 20. Data byly analyzována
by nelineární regresí.

Výsledky těchto testů ukazují schopnost sloučenin podle
předloženého vynálezu vázat se k agonistickému vazebnému
místu muskarinového M4 receptoru. Sloučeniny, které se váží
k tomuto místu mají specifickou použitelnost při léčení
bolesti, schizofrenních poruch a kognitivních poruch, jako je
Alzheimerova nemoc.

Tabulka 3

Slouč.	Sůl	ED ₅₀ pro švihání ocasem	Vedlejší účinek při dávce			ED ₅₀ pro lidské M4 v testu CHO-K1 (nM)
			Slinění	Sedativní účinek	Hypotermie (°C)	
7	TFA	-	-	-	-	>88
9	HCl	>15	-	-	-	6,5
10	HCl	5,5	-	-	-	0,66
12	HCl	4,5	1,0	Malý	1,0	0,74
13	TFA	-	-	-	-	10
14	HCl	>10	1,0	Malý	2,0	3,8
16	HCl	1,4	1,6	Sedativní	1,5	<1,4
18	HCl	>5	0	Žádný	0	-
19	-	4	-	-	-	10
21	HCl	>5	0	Žádný	0	5,9
23	HCl	1,5	0,4	Žádný	0,5	0,46

25	HCl	4,5	1,2	Malý	1,5	-
27	HCl	>5	0	Žádný	0	1,55
29		<1	0	Velmi malý	0,5	-
30		0,3	0,4	Sedativní	1	-
31		0,3	0,6	Žádný	0	-
32		<1	1,2	Sedativní	<2	-
34	HCl	>2	-	-	-	4,6
36	HCl	>5	-	-	-	3,2
38	HCl	>5	-	-	-	
42		<2	2	Sedativní	2	

Zastupuje:

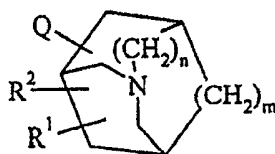
dr. O. Švorčík

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
Hájkova 2, 120 00 Praha 2

- 43 -

PATENTOVÉ NÁROKY

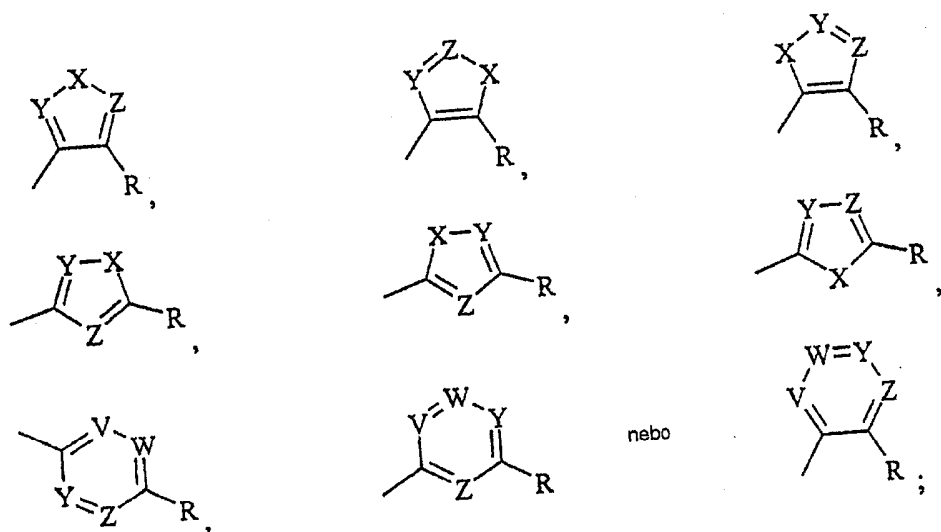
1. Azacyklický systém kruhů obecného vzorce I



I

včetně jeho geometrických isomerů, enantiomerů, diastereomerů, racemátů, adičních solí kyselin, solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami a jeho prekurzorů, kde ve vzorci I

Q je



X je $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$;

V, W, Y a Z jsou nezávisle na sobě CH nebo N;

n a m jsou nezávisle na sobě 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^1 a R^2 se nacházejí v libovolné poloze na azacyklickém kruhu, včetně místa připojení heterocyklu Q a jsou nezávisle na sobě atom vodíku, $-\text{OH}$, atom halogenu, $-\text{NH}_2$, karboxy, přímý nebo rozvětvený C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, nebo C_2 - C_{10} -alkinyl, přímý nebo rozvětvený C_1 - C_{10} -alkoxy, nebo přímý nebo rozvětvený C_1 - C_{10} -alkyl substituovaný skupinou $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$, OR^3 , $-\text{SR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ nebo $-\text{CH}=\text{NOR}^3$; nebo

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě fenyl, fenoxi, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, každý z nich je nesubstituovaný nebo

substituovaný atomem halogenu, skupinou -CN, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, nebo C₁-C₁₀-alkylthio;

R je atom vodíku, atom halogenu, -CN, -CHO, -OH, -OR³, -SR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -NO₂, -SOR³, -SO₂R³, -COR³, -CO₂R³, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴ nebo -CH=NOR³; nebo

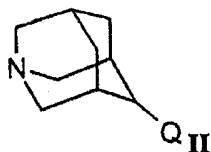
R je fenyl, fenoxý, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, každý z nich je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinou -CN, C₁-C₁₅-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, nebo C₁-C₁₀-alkylthio; nebo

R je 5 nebo 6 členný nasycený, částečně nasycený nebo aromatický heterocyklický kruh obsahující od jednoho do tří heteroatomů; a

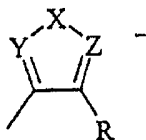
R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě skupiny přímý, rozvětvený nebo cyklický C₁-C₁₅-alkyl, C₂-C₁₅-alkenyl, C₂-C₁₅-alkinyl nebo jejich kombinace, nebo R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě skupiny fenyl, fenoxý, benzoyl, benzyl nebo benzyloxykarbonyl, každá z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem vodíku, atomem halogenu, skupinou -CN, C₁-C₁₅-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-alkylthio, nebo aryl; nebo

R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě 5 nebo 6 členné nasycené, částečně nasycené nebo aromatické heterocyklické kruhy, obsahující od jednoho do tří heteroatomů.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve kterém m a n jsou oba 1 a který má strukturální obecný vzorec:



ve kterém Q je:



X je S,

Y a Z jsou N, a R je OR^3 nebo SR^3 .

3. Sloučenina podle nároku 2, ve kterém R_3 je $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$.

4. Sloučenina podle nároku 1, zvolená ze souboru zahrnujícího

a) Ethyl 2-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yliden)-2-kyanoacetát;

b) Ethyl 2-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-2-kyanoacetát;

c) 3-(5-Aza-2-chlortricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-chlor-1,2,5-thiadiazol;

d) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-chlor-1,2,5-thiadiazol;

e) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol;

f) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol;

g) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-propoxy-1,2,5-thiadiazol;

h) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-butoxy-1,2,5-thiadiazol;

i) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-(cyklopropylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol; a

j) 3-(5-azatricyklo[3.3.1.1<3,7>]dec-2-yl)-4-(2-methylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol.

5. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

6. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 2 a farmaceuticky přijatelný nosič.

7. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 3 a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 4 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Způsob indukce analgesie, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání analgesii indukujícího množství farmaceutické kompozice podle nároku 5 savci, který má její potřebu.

10. Způsob indukce analgesie, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání analgesii indukujícího množství farmaceutické kompozice podle nároku 6 savci, který má její potřebu.

11. Způsob indukce analgesie, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání analgesii indukujícího množství farmaceutické kompozice podle nároku 7 savci, který má její potřebu.

12. Způsob indukce analgesie, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání analgesii indukujícího množství farmaceutické kompozice podle nároku 8 savci, který má její potřebu.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík