SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 068

(21) Číslo prihlášky: **584-2001**

(22) Dátum podania prihlášky: **4. 11. 1999**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 9802329**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **6. 11. 1998**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **ES**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **30. 7. 2004**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/ES99/00352**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/27799**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C07C 219/26
C07D 207/337
A61K 31/24

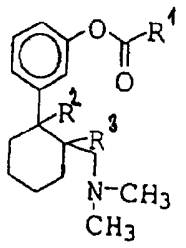
(73) Majiteľ: **Laboratorios Vita, S. A., Sant Joan Despi, Barcelona, ES;**

(72) Pôvodca: **Del Castillo Nieto Juan Carlos, Barcelona, ES;**
Chalaux Freixa Maria, Barcelona, ES;
Huguet Clotet Joan, Sant Joan Despi, ES;
Mourelle Mancini Marisabel, Barcelona, ES;
De Ramon Amat Elisabet, Barcelona, ES;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Ester odvodený od substituovanej fenylcyklohexylovej zlúčeniny, spôsob jeho prípravy a použitie**

(57) Anotácia:
Opisuje sa ester odvodený od substituovanej fenylcyklohexylovej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorý je odvodený od tramadolu, spôsob jeho prípravy a použitie na prípravu liečiv s analgetickými vlastnosťami. Zlúčeniny vzorca (I) majú vyššiu analgetickú aktivitu, nižšiu toxicitu a pôsobia dlhšie ako tramadol. Význam substituentov vzorca (I) je uvedený v opise.



(I)

SK 284068 B6

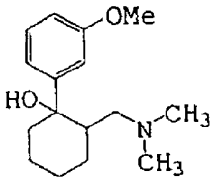
Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových esterov odvodených od substituovaných fenylcyklohexylových zlúčenín, ktoré sú odvodené od tramadolu. Získané zlúčeniny majú lepšiu analgetickú aktivitu, nižšiu toxicitu a pôsobia dlhšie ako tramadol.

Doterajší stav techniky

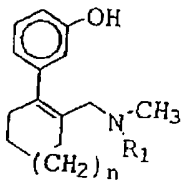
Liečba bolesti je v oblasti medicíny veľmi závažným problémom. Farmaceutické činidlá, ktoré sa používajú v súčasnej dobe pri liečení bolesti, sa môžu primárne rozdeliť do dvoch veľkých skupín: opioídne zlúčeniny a nesteroídne protizápalové činidlá (NSAI). NSAI sú vhodné iba v prípade malej alebo strednej bolesti; závažná bolesť sa tradične lieči opioídnymi zlúčeninami. Tieto opioídne zlúčeniny ale majú niekoľko nežiaducich vedľajších účinkov, ako je zápcha, dýchacie depresie, tolerancia a možnosť návyku.

US patent 3652589 opisuje typ analgetických zlúčenín so štruktúrou substituovaného cykloalkanolfenoléterov obsahujúcich bázickú aminoskupinu na cykloalkylovom kruhu. V tomto patente je zvlášť nárokovaný (1R,2R alebo 1S,2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoxyfenyl)cyklohexanol, všeobecne známy ako tramadol.

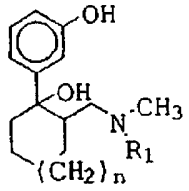


Tramadol

V holandskom patente NL 6610022 sa opisuje rad zlúčenín odvodených od tramadolu, v ktorých sa vyskytuje dehydratácia cykloalkalnolového kruhu a zároveň demetylácia metoxylovej skupiny v polohe 3 fenylového kruhu.



Tento patent tiež opisuje zlúčeniny odvodené od zlúčenín uvedených v spomínanom US patente, v ktorých je metoxylová skupina v polohe 3 fenylového kruhu demetylovaná. Ide teda o tieto zlúčeniny vzorca:



0-demetyltramadol patrí medzi tie zlúčeniny opísané v patente NL 6610022, pri ktorých bolo opísané, že ide o produkty metabolizácie tramadolu (Von W. Lintz a kol. Arzneim-Forsch (Drug Res) 31 (II); 1932 - 43 (1981). Analgetická aktivita tramadolu sa pričíta jeho (+) izoméru (Lars Poulsen a kol. Clin. Pharmacol. Ther (St. Louis) 1996, 60 (6), 636 - 644).

Nie sú ale uvedené žiadne údaje o klinickom použití metabolitu 0-demetyltramadolu.

V nedávnej dobe boli v patente EP 753506 opísané nové deriváty tramadolu, ktoré sú 0-demetylsubstituované, halogénované v polohe 1- a/alebo substituované v polohe 3 cyklohexylovou skupinou.

Tramadol má opioídny agonistický účinok. Klinické skúsenosti s tramadolom ale ukazujú, že z tohto dôvodu nie sú prítomné žiadne vedľajšie účinky typické pre agonistov opioídov, ako je dýchacia depresia (W. Vogel a kol. Arzneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 183 (1978)), zápcha (I. Arend a kol. Arzneim. Forsch (Drug Res) 28 (1), 199 (1978), tolerancia (L. Flohe a kol., Arzneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 213 (1978)) a možná návykovosť (T. Yenagita a kol., Arzneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 158 (1998)). Boli nájdené niektoré vedľajšie účinky typické pre tramadol, ku ktorým dochádza pri injekčnom vnútrožilovom (i.v.) podávaní a ide o návaly horúčavy a potenia.

Ďalšou nevýhodou spojenou s tramadolom je jeho krátkodobý účinok (T. Matthiesen, T. Wohrmann, T. P. Coogan, H. Uragg, „The experimental toxicology of tramadol: an overview", Toxicology - Letters 95, 63 - 71, (1998)).

Patent US-A-5733936 opisuje niektoré estery 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu všeobecného vzorca uvedeného v opisnej časti s analgetickou aktivitou a nízkou toxicitou.

Predmetom patentu US-A-5733936 je získanie esterov, fosfonátov, éterov, fenolov, karbonátov, karbamátov a tak ďalej, odvodených od 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu, kedy tieto deriváty môžu byť substituované v polohe 5 cyklohexylovej skupiny (podľa významu R^2 a R^3 v patentových nárokoch) a tiež ich dehydroxylované, chlórované, fluorované analóga.

Ďalej, nakoľko patent US-A-5733936 opisuje niektoré estery 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu, žiadne príklady uvedené v patente US-A-5733936 sa netýkajú esteru 0-demetyltramadolu. Žiadne z týchto príkladov nezahrnujú zlúčeniny, ktoré obsahujú terciárnu hydroxylovú skupinu typickú pre 0-demetyltramadol. Najmä príklad 13, ktorý je najbližší prihláške vynálezu, obsahuje ester analógu 0-demetyltramadolu s acetylsalicylovou kyselinou a nie ester 0-demetyltramadolu. Preto patent US-A-5733936 neobsahuje ester 0-demetyltramadolu s charakteristickou hydroxylovou skupinou v polohe 1. Patent US-A-5733936 neobsahuje žiadne príklady esteru 0-demetyltramadolu. Tri ďalšie estery uvedené v príkladoch (príklady 14, 15 a 16) tiež neobsahujú hydroxylovú skupinu.

Preto nebolo možné predpokladať ani predpovedať údaje o stabilite a aktivite. Podľa predkladaného vynálezu bolo prostredníctvom zlúčenín vzorca (I) dosiahnutý prekvapivý účinok.

Na základe doterajšieho stavu techniky sú stále žiaduce zlúčeniny s analgetickou aktivitou podobnou alebo vyššou ako tramadol a s nižšou toxicitou a s dlhším časom pôsobenia.

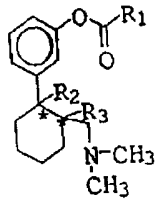
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka nových esterov 0-demetyltramadolu alebo jeho 1,2-dehydratovaného derivátu.

Ukázalo sa, že je analgetická aktivita týchto zlúčenín vyššia ako pri tramadole pri nižšej toxicite a dlhšom čase pôsobenia pri orálnom podávaní (pozri obrázok 1).

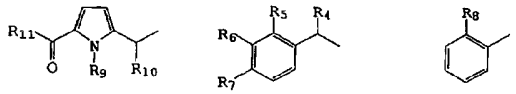
Predkladaný vynález najmä opisuje a nárokuje zlúčeniny vzorca (I), ich soli a optické izoméry a tiež spôsob ich prípravy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú všeobecný vzorec (I):



(I)

* naznačuje možnosť prítomnosti asymetrických uhlíkov kde R_1 je:



A B alebo C

R_2 je hydroxylová skupina;
R_3 je atóm vodíka;
alebo R_2 a R_3 spoločne tvoria dvojitú väzbu;
R_4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka;
R_5 je atóm vodíka, aminoskupina, skupina NH-R_{11} alebo skupina O-R_{11};
R_6 je atóm vodíka, skupina CO-R_{11}, skupina O-R_{11} alebo atóm halogénu;
R_7 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, 0-alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina alebo
R_6 a R_7 sú skupina -CH=CR_{12}-CR_{13}=CH-, tvoriaca prípadne substituovaný kondenzovaný aromatický kruh;
R_8 je hydroxylová skupina, skupina -O-CO-N$(CH_3)_2$ alebo skupina NH-R_{11} ;
R_9 a R_{10} sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a sú buď rovnaké, alebo rôzne,
alebo tvoria skupinu -CH_2-CH_2-;
R_{11} je fenylová skupina; fenylová skupina prípadne substituovaná 1 alebo viacej nasledujúcimi substituentmi: atóm halogénu (atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), nitroskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo aminoskupina;
R_{12} a R_{13} sú atóm vodíka alebo O-alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tieto skupiny sú rovnaké alebo rôzne.

Keď R_1 je A, výhodne R_4 je metylová skupina alebo atóm vodíka, R_5 je aminoskupina, 2,5-dichlórfenylaminoskupina alebo atóm vodíka, R_6 je substituovaná CO-fenylová skupina alebo atóm vodíka, R_7 je izobutylová skupina alebo atóm vodíka, alebo R_6 a R_7 tvoria substituovaný kondenzovaný aromatický kruh.

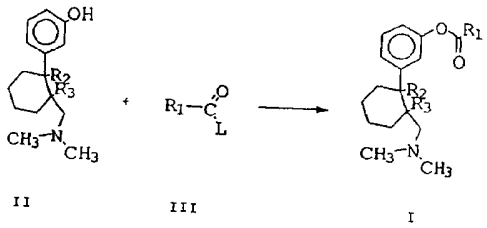
Výhodnejšie, keď R_1 je A, zlúčeninami sú:
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionát,
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-cyklohexyl)-fenyl-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propionát,
-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionát,
-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propionát.

Keď R_1 je B, výhodne R_8 je hydroxylová skupina alebo skupina -O-CO-N$(CH_3)_2$. Výhodnejšie, keď R_1 je B, produktmi sú:
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát,
-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát,
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát,
-3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-cnyl)-fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát.

Keď R_1 je C, výhodne R_9 je metylová skupina alebo atóm vodíka, alebo tvoria skupinu CH_2-CH_2- s R_{10} . Výhodnejšie, keď R_1 je C, produktmi sú:
-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylát.

Opis spôsobov

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu sa môžu získať pomocou všeobecného postupu, ktorý sa vyznačuje tým, že reaguje zlúčenina vzorca (II) so zodpovedajúcou kyselinou alebo derivátom kyseliny vzorca (III).



II III I

Kde R_1, R_2, R_3 majú definované významy a



L je hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina O-R_{14} alebo skupina -CO-R_{15},
kde R_{14} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina, a
R_{15} je alkylová skupina, fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacej substituentmi alebo heterocyklická skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacej substituentmi.

Výhodne je L hydroxylová skupina alebo atóm halogénu.

Reakcia sa prevádza v inertnom rozpúšťadle, výhodne v dichlórmetáne, tetrahydrofuráne, a tak ďalej, pri teplote v rozmedzí -20 až 120 °C, výhodne v rozmedzí 0 až 35 °C a výhodne v prítomnosti činidla uľahčujúceho kondenzáciu, ako je karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid, a tak ďalej.

Zlúčeniny vzorca (II) sa získajú pomocou spôsobov opísaných v literatúre (NL 6610022 alebo Flick a kol. Arzneim. Forsch/Drug Res. (1978), 28 (1), 107 - 113).

Opis farmakologických spôsobov
Test analgetickej aktivity

Farmakologická aktivita produktov podľa predkladaného vynálezu sa testuje in vivo na niekoľkých experimentálnych modeloch, ktoré sú známe na testovanie bolesti pri zvieratách.

Spôsob horúcej platne

Použitý spôsob je opísaný v Eddy N. B. a Leimbach D. (J. Pharm. Exp. Ther. 107: 385 - 393, 1953). Analgetický účinok sa hodnotil pomocou analýzy správania zvierat na horúcom povrchu s teplotou 55 °C ±1 °C.

Použili sa samce Švajčiarskych myší s hmotnosťou 20 až 25 g. Testované zlúčeniny sa podávali orálne alebo intraperitoneálne 1 hodinu alebo 30 minút pred začiatkom testu.

Spôsob spočíva v umiestnení zvierat na platňu a ich držaním v plexisklovom valci s výškou 25 cm a výškou 21 cm. Určuje sa čas potrebný na vyskočenie myši z horúceho povrchu. Zvieratá boli pred začiatkom testu vybrané tak, že tie, ktoré vydržali dlhšie, ako 10 sekúnd pred vyskočením, neboli zaradené do skupiny, ktorá mala byť liečená.

30 minút po podaní testovanej látky sa test zopakoval a znovu sa zaznamenal čas potrebný na vyskočenie zvierat. Tie zvieratá, ktoré nevyskočili po 60 sekundách, boli odobraté z platne, aby sa zabránilo poraneniu a zaznamenala sa 100 % ochrana.

Výsledky sú vyjadrené ako % vzrast času potrebného na vyskočenie nasledujúcim spôsobom:

$$\% \text{ vzrast času pre výskok} = \frac{(\text{čas pre výskok liečebných} - \text{čas pre výskok pa poč.})}{\text{čas pre výskok na počiatku}} \times 100$$

Aby sa určilo trvanie analgetického účinku orálne podaných látok, analgetická aktivita sa hodnotila na horúcej platni 1, 3, 6, 8 a 24 hodín po podávaní látky a tiež pri kontrolnej skupine, ktorá dostávala ako liečbu iba vehikulum. Odozva na začiatku sa hodnotila 30 a 5 minút pred podaním zlúčenín.

Určenie DL50 pri zlúčeninách
(EUDRA/S/87/011, Single Dose Toxicity, European Directive 75/318/EEC) (ICH S4, Toxicity Studies, single dose a repeated dose, CPMP vol III Feb. 87, Single dose toxicity)

Na hodnotenie akútnej toxicity zlúčenín sa použili samce Švajčiarskych myší z rovnakej dávky s hmotnosťou 20 až 25 g.

Pred podávaním zlúčeniny boli zvieratá prinútené k pôstu 12 hodín za voľného prístupu k vode. Náhodne bolo vybrané niekoľko podskupín s 10 zvieratami a orálne sa im podávali zvyšujúce sa dávky zlúčenín pri jednom podávaní. Zvieratá sa potom pozorovali 14 dní za voľného prístupu ku krmivu a vode. Nakoniec sa určil počet mŕtvych zvierat v každej podskupine a vypočítala sa hodnota DL50 (1-2).

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 ukazuje analgetický účinok na horúcej platni pri myšiach v zmysle času, vyjadreného ako percentuálny vzrast času odozvy vzhľadom k času (v hodinách) uplynulý od podávania liečiva.

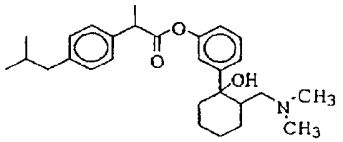
Tramadol je zobrazený sivo, pásikmi je zobrazená zlúčenina I z príkladu 6 a čierne zlúčenina z príkladu 1.

Príklady uskutočnenia vynálezu

1. 1 Príklady syntézy

Príklad 1

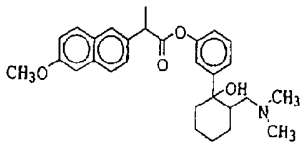
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)--fenyl-2-(4-izobutylfenyl)-propionátu



0,76 g (4,8 mmol) karbonyldiimidazolu sa pridá k 1 g (4,8 mmol) (±)-ibuprofénu v 60 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa ponechá 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa pridá 60 % roztok 0,59 g (2,4 mmol) (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)--fenolu dopredu podrobený reakcii s 0,1 g (2,5 mmol) hydridu sodného v minerálnom oleji. Reakčná zmes sa ponechá 16 hodín pri teplote miestnosti, potom sa zahustí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu a premyje dvakrát 50 ml roztoku hydroxidu sodného a potom 100 ml vody. Organická fáza sa vysuší a zahustí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli. Mobilná fáza dichlórmetán/etanol 98/2 až 96/4. Získa sa 0,65 g (výťažok 62 %) čistého produktu vo forme bezfarebného oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90 (d, 6H); 1,20 - 2,20 [m, 21H vrátane 1,6 (d, 3H) a 2,05 (s, 6H)]; 2,32 - 2,44 (dd, 1H); 2,47 (d, 2H); 3,92 (c, 1H); 6,78 - 6,86 (m, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,18 (s.a., 1H); 7,22 - 7,34 (m, 4H).

Príklad 2

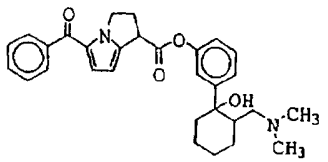
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)--fenylesteru-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)-propiónovej kyseliny



Postupom opísaným v príklade 1 za nahradenia (±)-ibuprofénu (+)-6-metoxy-α-metyl-2-naftyloctovou kyselinou (Naproxén) sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja (výťažok 40 %).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20 - 2,20 [m, 20 H vrátane 1,67 (d, 3H) a 2,06 (s, 6H]; 2,35 (dd, 1H); 3,91 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,75 - 6,85 (m, 1H); 7,00 (s.a. 1H); 7,15 - 7,35 (m, 4H); 7,50 (dd, 1H); 7,70 - 7,80 (m, 3H).

Príklad 3

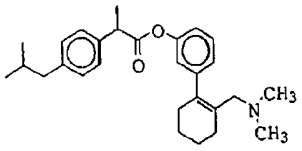
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)--fenylesteru-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ovej kyseliny



Postupom opísaným v príklade 1 za nahradenia (±)--ibuprofénu (±) ketorolakom (5-benzoyl-1,2-dihydro-1H--pyrrolizin-1-karboxylová kyselina) sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20 - 2,20 (m, 17H); 2,40 (d.d, 1H); 2,80 - 3,10 (m, 2H); 4,28 - 4,72 (m, 3H); 6,26 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,90 - 6,98 (m, 1H); 7,30 - 7,60 (m, 6H); 7,78 - - 7,88 (m, 2H).

Príklad 4

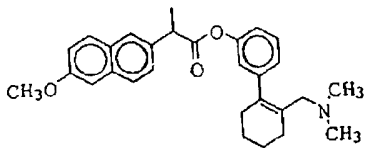
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-esteru-2-(4-izobutylfenyl)propiónovej kyseliny



Postupom opísaným v príklade 1 za nahradenia (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenolu 3-(2-dimetylaminometyl-1-cyklohex-1-enyl)fenolom sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90 (d, 6H); 1,60 (d, 3H); 1,62 - 1,98 (m, 4H); 2,02 (s, 6H); 2,10 - 2,25 (m, 4H); 2,45 (d, 2H); 2,70 (s.a., 2H); 3,92 (c, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,82 - 6,90 (m, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,20 - 7,32 (m, 3H).

Príklad 5

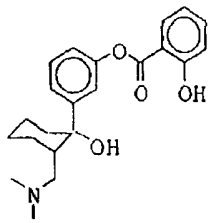
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)fenyl-esteru-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)propiónovej kyseliny



Postupom opísaným v príklade 1 za nahradenia (±)--ibuprofénu (+)-6-metoxy-α-metyl-2-naftalénoctovou kyselinou (Naproxén) a (RR,SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1--hydroxycyklohexyl)-fenolu 3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)fenolom sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1,60 - 1,76 (m, 4H); 1,68 (d, 3H); 2,02 (s, 6H); 2,10 - 2,24 (m, 4H); 2,66 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,09 (c, 1H); 6,70 (d, 1H), 2,82 - 2,92 (m, 2H); 7,12 - 7,28 (m, 3H); 7,50 (dd, 1H); 7,70 - 7,78 (m, 3H).

Príklad 6

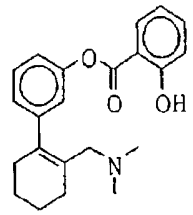
Syntéza -3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl-(RR-SS)-2-hydroxybenzoát



K roztoku 7,3 g (29,3 mmol) (RR-SS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenolu a 2,6 g (32,5 mmol) pyridínu v 50 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pri teplote 0 °C pridá roztok 5,8 g (29,3 mmol) acetylsalicyloylchloridu v 50 ml dichlórmetánu. Zmes sa 10 hodín udržuje pri teplote 0 °C a potom sa pridá 100 ml metanolu a 100 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa udržuje 4 dni pri teplote 25 °C. Potom sa metanol odparí a pH zmesi sa upraví na hodnotu 8,5 pomocou uhličitanu sodného. Zmes sa potom extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa vysušia bezvodným síranom horečnatým a odparia a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli, mobilná fáza dichlórmetán/metanol/hydroxid amónny 1000 : 30 : 3. Získa sa 1,7 g (16 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltého oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20 - 2,25 (m, 16H) vrátane 2,11 (s, 6H); 2, 45 (dd, 1H); 6,90 - 7,15 (m, 3H); 7,30 - 7,48 (m, 3H); 7,48 - 7,62 (m, 1H); 8,08 (dd, 1H); 10,55 (s, 1H, výmena s D_2O)

Príklad 7

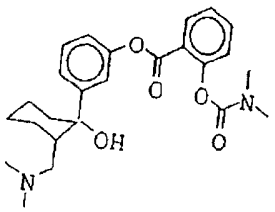
3-(2-Dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-hydroxybenzoát



Vychádza sa z 3-(2-dimetylaminometyl-cyklohex-1--enyl)fenolu a postupuje sa podľa príkladu 6. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltého oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,60 - 1,80 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,15 - - 2,35 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 6,90 - 7,10 (m, 5H); 7,40 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,50 (sa, 1H, výmena s D_2O)

Príklad 8

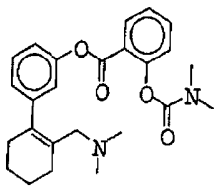
-3-(2-Dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)-fenyl--(RR-SS)-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát



Roztok 1,82 g (8,0 mmol) 2-dimetylkarbamoyloxybenzoylchloridu v 25 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pri teplote 0 °C pridá k roztoku 1,9 g (7, 7 mmol) (RR-SS)-3--(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenolu a 0,73 g (9,2 mmol) pyridínu v 50 ml dichlórmetánu. Zmes sa 10 hodín udržuje pri teplote 0 °C, potom sa naleje do ľadovej vody, fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje 100 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa vysuší bezvodným síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli, mobilná fáza dichlórmetán/acetón 80 : 20. Získa sa 570 mg (výťažok 48 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oranžového oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,30 - 1,90 (m, 9H); 2,05 (m, 1H); 2,10 (s, 6H); 2,45 (dd, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 7,00 - - 7,10 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 - 7,40 (m, 4H); 7,60 (t, 1H); 8,15 (d, 1H).

Príklad 9

-3-(2-Dimetylaminometyl-cyklohex-1-enyl)-fenyl-2-dimetyl-karbamoyloxybenzoát



Vychádza sa z 925 mg (4,0 mmol) 3-(2-dimetylaminometylcyklohex-1-enyl)fenolu a postupuje sa podľa postupu opísaného v príklade 8. Získa sa 190 mg (výťažok 32 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltého oleja.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,70 (m, 4H); 2,07 (s, 6H); 2,10 - 2,30 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,10 (s, 2H); 6,90 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 - 7,45 (m, 2 H); 7,65 (t, 1H); 8,20 (d, 1H)

Príklady farmakologických výsledkov

Tabuľka 1 uvádza výsledky testov farmakologickej aktivity niekoľko zástupcov produktov podľa predkladaného vynálezu a tramadolu. Výsledky sú vyjadrené ako percento predĺženého času odozvy v teste s horiacou platňou.

Tabuľka 2 uvádza hodnoty akútnej toxicity tramadolu a zástupcov produktov podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú toxicitu nižšiu.

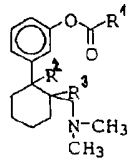
Tabuľka 1

Analgetická aktivita produktov pri myšiach pri teste na horúcej platni

Produkt (15mg/kg, intraperitoneálne podávanie	Predĺženie času odozvy (%, n=20)
Tramadol	218 ± 98
Príklad 1	568 ± 100
Príklad 2	539 ± 50
Príklad 3	416 ± 146
Príklad 4	333 ± 134
Príklad 5	356 ± 151
Príklad 6	546 ± 63
Príklad 7	634 ± 42
Príklad 8	327 ± 65
Príklad 9	465 ± 13

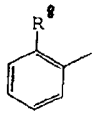
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Ester odvodený od substituovanej fenylcyklohexylovej zlúčeniny



(I),

kde R^1 je



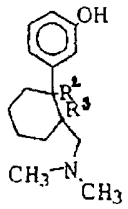
B

R^2 je hydroxylová skupina;
R^3 je atóm vodíka;
alebo R^2 a R^3 spoločne tvoria dvojitú väzbu;
R^8 je hydroxylová skupina, skupina -O-CO-$N(CH_3)_2$ alebo skupina NH-R^{11};
R^{11} je fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými z halogénu, ktorým je chlór, bróm alebo jód, nitroskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo aminoskupiny;
jeho soli a optické izoméry.

2. Ester podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^8 je hydroxylová skupina alebo skupina -O-CO--$N(CH_3)_2$.

3. Ester podľa nároku 2, ktorý je vybraný so skupiny, ktorú tvoria:
3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenyl-2--hydroxybenzoát;
3-(2-dimetylaminometylcyklohex-1-enyl)fenyl-2-hydroxybenzoát;
3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxycyklohexyl)fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát;
3-(2-dimetylaminometyl-1-cyklohex-1-enyl)fenyl-2-dimetylkarbamoyloxybenzoát.

4. Spôsob prípravy esteru podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechá reagovať zlúčenina vzorca (II) so zlúčeninou vzorca (III):

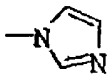


(II)



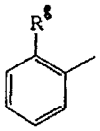
(III),

kde
R^2 je hydroxylová skupina,
R^3 je atóm vodíka,
alebo R^2 a R^3 dokopy tvoria dvojitú väzbu;
X je hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina O-R^{14}, -CO-R^{15} alebo skupina



,

R^{14} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina a
R^{15} je alkylová skupina, fenylový kruh prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi alebo heterocyklický kruh prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi;
R^1 je



B

R^8 je hydroxylová skupina, skupina -O-CO-N$(CH_3)_2$ alebo skupina NH-R^{11};
R^{11} je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými z halogénu, ktorým je chlór, bróm alebo jód, nitroskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo aminoskupiny;
v inertnom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí -20 °C až 120 °C v prítomnosti alebo v neprítomnosti činidla podporujúceho kondenzáciu.

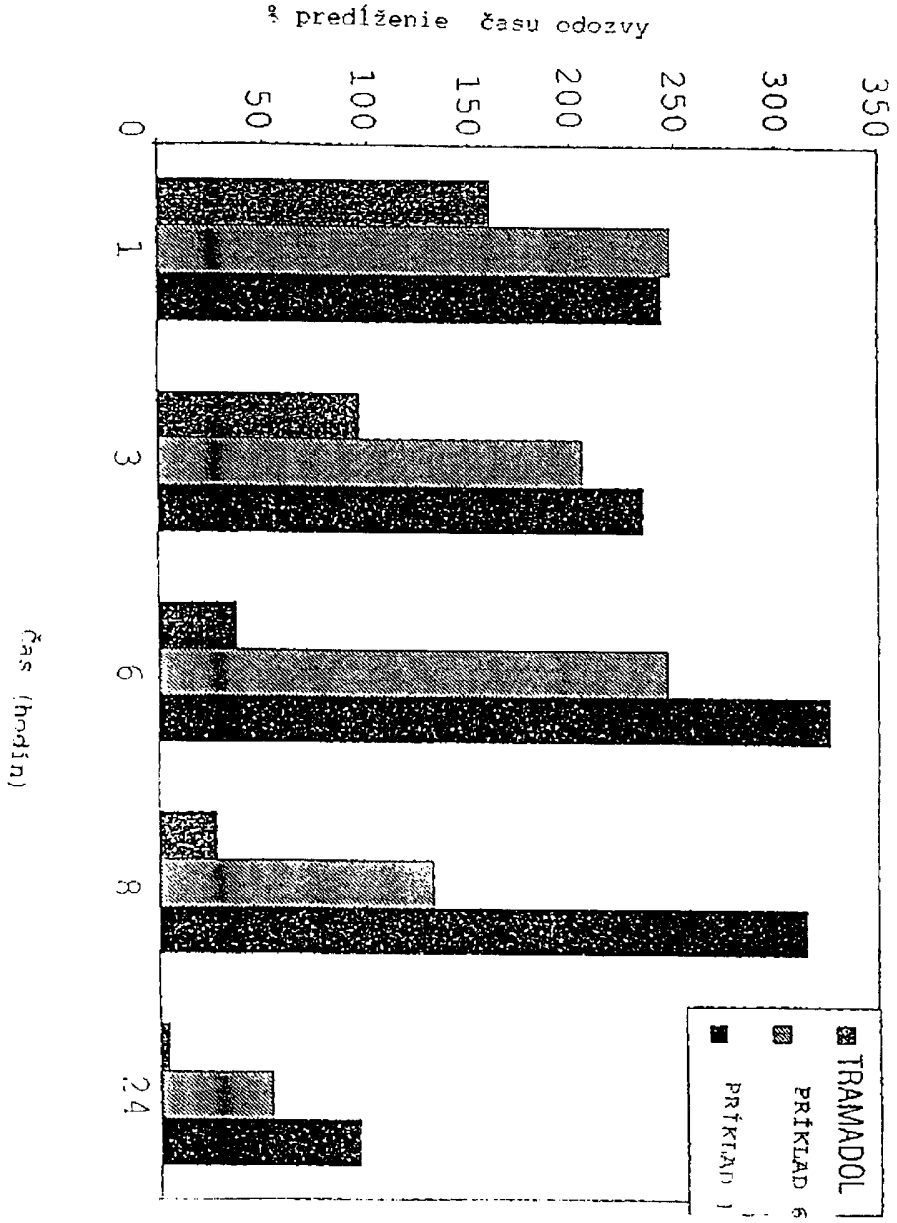
5. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že uvedené inertné rozpúšťadlo je dichlórmetán alebo tetrahydrofurán.

6. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že uvedené činidlo podporujúce kondenzáciu je karbonyldiimidazol alebo dicyklohexylkarbodiimid.

7. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že uvedené rozmedzie teplôt je 0 °C až 35 °C.

8. Použitie esteru všeobecného vzorca (I) podľa akéhokoľvek nároku 1 až 7 na prípravu liečiva na liečenie bolesti.

1 výkres



Obr. 1

Koniec dokumentu