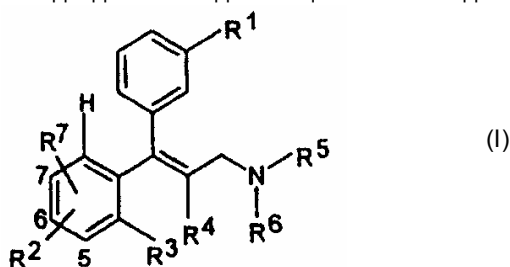


Винахід відноситься до заміщених аміноз'єднань загальної формули (I)



або їх фармацевтично сумісних солей, до способу їх отримання і до їх використання в якості ліків.

Класичні опіоїди, такі як морфін, дуже ефективні для подолання болів в діапазоні від сильного до дуже сильного. Однак їх застосування обмежене із-за відомих побічних ефектів, таких як придушення дихання, блювота, седативний ефект і стійкий замок, а також із-за розвитку звикання. Крім того, вони менш ефективні для невропатичних і побічних болів, від яких особливо страждають онкохворі.

Опіоїди виявляють свій анальгезуючий ефект за рахунок приєднання до мембранних рецепторів, які утворюють частину сімейства так званих G-протеїн-зчеплених рецепторів. Біохімічний і фармакологічний опис підтипів цих рецепторів в даний час дає надію на те, що підтип-специфічні опіоїди можуть показувати профіль ефекту/побічного ефекту, відмінний від профілю, наприклад, морфіну. Тоді як морфін виборче зв'язується з так званими μ -рецепторами, ендогенні енкефалини охарактеризовані як δ виборчі пептиди. У той же час, поглиблені фармакологічні дослідження показали, що, мабуть, існує декілька підтипів цих опіоїдних рецепторів (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 і δ_2).

Уявлення про фізіологічну важливість δ -рецептор-виборчих речовин було значно розширене завдяки відкриттю неопіоїдного антагоніста налтриндола. У той же час було встановлено, що δ -агоністи виявляють автономний антиноцицептивний потенціал. У доповнення до множини експериментів на тваринах, в цій області також було проведено дослідження по впливу пептидного агоніста DADL на онкопациєнтів, на яких морфін більше не давав анальгезуючої дії. При внутрішньооболонковому вживанні DADL показав анальгезуючу дію, що підтримується протягом тривалого часу.

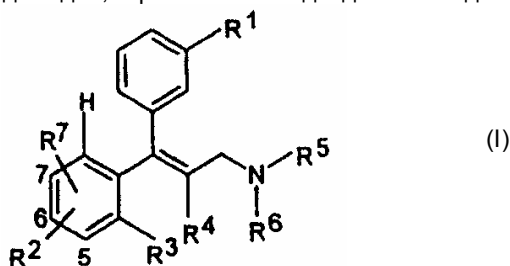
δ -агоністи істотно відрізняються від μ -агоністів відносно їх взаємодії з "ендогенним опіоїдним антагоністом" холецистокиніном (ХЦК).

Крім відмінності профілів ефектів, можливо, що профіль побічних ефектів δ -агоністів також відрізняється від профілю μ -агоністів, наприклад, зниженням придушення дихання.

Тому основною метою справжнього винаходу було виявлення речовин, що володіють анальгезуючим ефектом, біологічна активність яких частково або в основному здійснюється через δ -опіатні рецептори.

Було виявлено, що цим вимогам задовольняють аміноз'єднання загальної формули (I).

Відповідно, справжній винахід відноситься до заміщених аміноз'єднань загальної формули (I),



де

R^1 являє собою H, OH, C_{1-6} -алкіл або O- C_{3-7} -циклоалкіл;

(при цьому R^1 відрізняється від H, якщо R^2 і R^7 = H, або OCH₃-група заміщена в 7-й позиції);

R^2 являє собою H (якщо R^1 відрізняється від H), OH, C_{1-6} -алкіл або O- C_{3-7} -циклоалкіл, Cl, O-арил, C_{2-6} 1-алкенил-арил, F, C_{1-6} -алкокси, арил, гетероцикліл, або C_{1-6} -алкіл-гетероцикліл, C_{1-6} -алкіл-арил, або 5,6- або 6,7-бензогрупа (незаміщена або моно- або дизаміщена групами Cl, F, CF₃, C_{1-6} -алкіл, O- C_{1-6} -алкіл або OH);

(при цьому, якщо R^1 і R^2 або R^7 = H, R^2 або R^7 не можуть представляти CF₃-групу і R^2 або R^7 не можуть представляти OCH₃-групу в 7-й позиції);

або R^2 і R^7 разом являють собою -O-(CH₂)₍₁₋₂₎-O- (в 5,6- або 6,7-позиціях);

R^3 являє собою H;

R^4 являє собою C_{1-6} -алкіл;

або R^3 і R^4 разом являють собою -(CH₂)₍₁₋₄₎-;

R^5 являє собою C_{1-6} -алкіл або C_{3-7} -циклоалкіл;

R^6 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл-арил, C_{1-6} -алкіл-гетероцикліл, -CH₂-CH=CH(R⁸)₂, -CH₂-(C₃₋₇)-циклоалкіл або C_{3-7} -циклоалкіл;

R^7 являє собою H (якщо R^1 відрізняється від H), OH, C_{1-6} -алкіл, O-(C₃₋₇)-циклоалкіл, O-арил, C_{2-6} -алкенил-арил, C_{1-6} -алкокси, Cl, F, арил, гетероцикліл, C_{1-6} -алкіл-гетероцикліл, C_{1-6} -алкіл-арил, або 5,6- або 6,7-бензогрупа (незаміщена або моно- або дизаміщена групами Cl, F, CF₃, C_{1-6} -алкіл, O- C_{1-6} -алкіл або OH);

(при цьому, якщо R^1 і R^2 або R^7 = H, R^2 або R^7 не можуть представляти CF₃-групу і R^2 або R^7 не можуть представляти OCH₃-групу в 7-й позиції);

і R^8 являє собою H або CH₃, або їх фармацевтичні солі.

Як окремий випадок з'єднання по винаходу можуть бути такими, в яких: R^1 являє собою H, OH

(при цьому R^1 ≠ H, якщо R^2 = H, або OCH₃-групу в 7-й позиції);

R^2 являє собою Н (якщо $R^1 \neq \text{H}$), ОН, C_{1-6} -алкіл (прямий або розгалужений), О-алкіл (C_{1-6} , прямий або розгалужений; без OCH_3 - в 7-й позиції, коли $R^1 = \text{H}$), бензил, О-феніл, феніл, 5, 6- або 6, 7-бензогрупа [якщо потрібно (ди) заміщена групами Cl, F, CF_3 , алкіл, О-алкіл], Cl, F, CF_3 ;

R^3 являє собою Н;

або $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_{1-4}$;

R^4 являє собою CH_3 , C_2P_5 ;

R^5 являє собою C_{1-3} -алкіл (прямий або розгалужений), і

R^6 являє собою C_{1-3} -алкіл (прямий або розгалужений),

$-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -феніл, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -піридил,

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{R}^7)_2$ (з $\text{R}^7 = \text{H}, \text{CH}_3$)

$-\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ -циклоалкіл, R^7 відсутній.

Переважають заміщені аміноз'єднання загальної формули (I) включають такі, в яких:

R^2 , R^6 і R^7 являють собою C_{1-6} -алкіл-арил або C_{1-6} -алкіл-гетероциклі, а R^1 , R^3 - R^5 і R^8 мають вищезгадане значення по загальній формулі (I), або R^2 і R^7 являють собою арил або гетероциклі, а R^1 , R^3 - R^6 і R^8 мають вищезгадане значення по загальній формулі (I), або

R^1 являє собою ОН або О- C_{1-6} -алкіл, R^5 і R^6 являють собою C_{1-6} -алкіл, а R^2 - R^4 і R^7 мають значення, детально описане вище.

Особливо переважними з'єднаннями є такі, в яких R^1 являє собою ОН, R^5 і R^6 являють собою метил, а R^2 - R^4 і R^7 мають вищезгадане значення відповідно до загальної формули (I).

У цьому винаході вираження " C_{1-6} -алкіл" має на увазі прямі або розгалужені вуглеводні, що містять 1-6 вуглецевих атомів. Прикладами можуть служити метил, етил, пропил, ізопропил, n-бутил, втор-бутил, тре-бутил, n-пентил, неопентил і n-гексил.

У контексті цього винаходу вираження " C_{1-6} -алкокси" має на увазі прямі або розгалужені вуглеводні, що містять 1-6 вуглецевих атомів, як зазначено вище, які пов'язані через атом кисню.

У контексті цього винаходу вираження "арил" має на увазі фенільні групи, незаміщені або одно- або багатозаміщені групами ОН, F, Cl, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, C_{1-7} -циклоалкокси, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкілен, гетероциклі або феніл. Радикали гетероцикліла або феніла можливо, як варіант, вбудовані шляхом конденсації. Це вираження може також, як варіант, означати нафтил.

У контексті цього винаходу вираження "гетероциклі" потрібно розуміти як 5- або 6-ланкові, насичені або ненасичені гетероциклічні з'єднання, в які, можливо, конденсується арильна система, і які містять від 1 до 2 гетероатомів з групи, що включає азот, кисень і/або сірку.

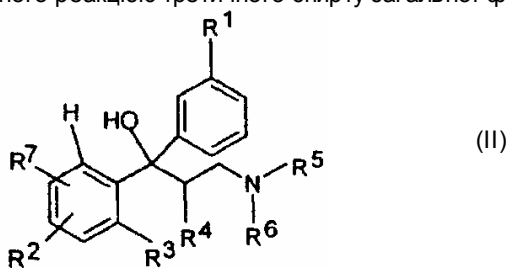
Прикладами насичених гетероциклів можуть служити 1,4-диоксан, тетрагідрофуран і 1,4-тиоксан.

Прикладами груп, що являють собою ненасичені гетероциклі, можуть служити фуран, тіофен, піридин, піримідин, тіазол, оксазол, ізооксазол, піридазін, піразин, хінолін, ізохінолін, фталазін і хіназолін.

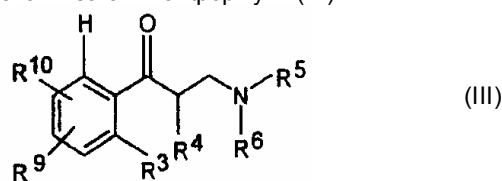
У контексті цього винаходу вираження " C_{1-6} -алкіл-арил" або " C_{1-6} -алкіл-гетероциклі" означає, що "арили" або "гетероцикліли", визначені вище, пов'язані через C_{1-6} -алкільну групу.

У контексті цього винаходу вираження "силанільне з'єднання" потрібно розуміти як триалкіл- або триарилсиліли, диалкіларилсиліли або диарилалкілсиліли, які використовуються як захисні групи для функціональної гідроксигрупи. Приклади включають триетилсиліл, трипропилсиліл, диметил-фенілсиліл, ди-трет-бутилфенілсиліл, триізопропилсиліл, диметилізопропилсиліл, диетилізопропилсиліл, диметилгексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трибензилсиліл, три-p-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл або пропіл-дифенілсиліл.

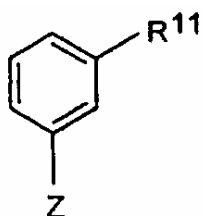
Цей винахід також відноситься до способу отримання заміщених аміноз'єднань загальної формули (I), відмінного реакцією третинного спирту загальної формули (II)



де R^1 - R^7 мають те ж значення, що і в формулі (I), з напівконцентрованими або концентрованими органічними або неорганічними кислотами, зокрема, мурашиною кислотою або соляною кислотою, в температурному інтервалі від 0°C до 100°C , причому третинні спирти загальної формули (II) отримують реакцією β -амінокетонів загальної формули (III)

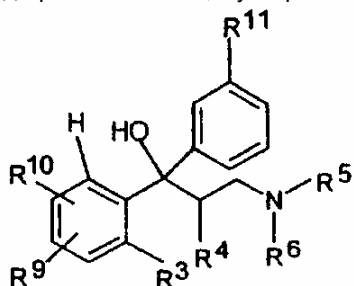


де R^3 - R^6 мають те ж значення, що і в формулі (I), $R^9 = R^2$, а $R^{10} = R^7$, за винятком того, що функціональна гідроксигрупа присутня в захищеній формі у вигляді бензилокси- або силаноксигрупи, з металоорганічним з'єднанням формули (IV)



(IV)

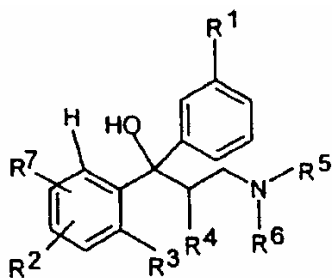
де Z являє собою MgCl, MgBr, Mgl або Li, а $R^{11}=R^1$, за винятком того, що функціональна гідроксигрупа присутня в захищеній формі у вигляді бензилокси- або силаноксигрупи, наприклад, третибутилдифенілсилілокси, з утворенням з'єднання формули (IIa)



(IIa)

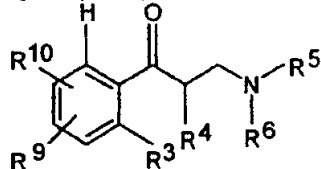
яке потім перетворюють в з'єднання формули (II).

Спосіб отримання з'єднання, згаданого вище як окремий випадок, відрізняється тим, що третинний спирт формули (II), в якому в якості R^1-R^6 мають ті ж значення, що і в з'єднанні по п. (2), реагує з концентрованими органічними або неорганічними кислотами, зокрема з мурашиною кислотою або соляною кислотою, в температурному інтервалі від 0°C до 100°C, переважно при 20°C, причому третинні спирти загальної формули (II)



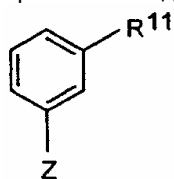
(II)

отримують реакцією β -амінокетонів загальної формули (III)



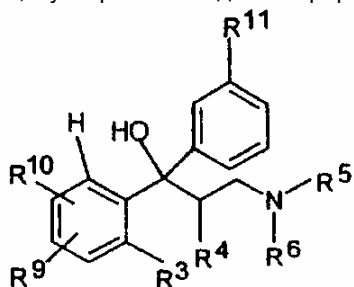
(III)

де R^3-R^6 мають те ж значення, що і в з'єднанні по п.2, $R^9=R^2$, а R^{10} відсутній, за винятком того, що функціональна гідроксигрупа присутня в захищеній формі у вигляді бензилокси- або силаноксигрупи, з металоорганічним з'єднанням формули (IV)



(IV)

де Z являє собою MgCl, MgBr, Mgl або Li, а R^{11} являє собою водень, бензилокси-, метокси- або одну з силаніл груп, наприклад, захищену функціональну гідроксигрупу, яка представлена тетр-бутил-ди-феніл-силаніл групою, з утворенням з'єднання формули (IIa)



(IIa)

де R^{10} відсутній, яке потім перетворюється в з'єднання формули (II).

Реакція з'єднань (III) і (IV) проводиться в аліфатичному ефірі, наприклад, диетиловому ефірі і/або тетрагідрофурані, при температурах між -70°C і $+60^{\circ}\text{C}$. З'єднання формули (IV), в яких Z являє собою атом літію, отримують із з'єднань формули (IV), в яких Z являє собою Br або I, шляхом галоген-літієвого обміну, наприклад, за допомогою розчину n-бутиллітію в n-гексані.

Для здійснення реакції з'єднання формули (IIa) з отриманням з'єднання формули (II), в залежність від R^9, R^{10} і R^{11} , відповідно, існують різні способи.

Якщо R^9, R^{10} і/або R^{11} являють собою бензилоксигрупу, ця реакція переважно здійснюється шляхом відновного дебензилювання каталітично активованим воднем, де як каталізатор використовуються платина або паладій, адсорбовані на носії, такому як активоване вугілля. Реакція проводиться в розчиннику, такому як оцтова кислота або C_{1-4} -алкіловий спирт, при тиску 1-100 бар і температурі від $+20^{\circ}\text{C}$ до $+100^{\circ}\text{C}$, причому з'єднання (IIa) переважно використовується у вигляді однієї з його солей.

Якщо R^9, R^{10} і/або R^{11} , являють собою силіл-групу, захисна група відщеплюється шляхом реакції відповідного з'єднання формули (IIa), при 20°C і в інертному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, диоксані або диетиловому ефірі, з тетра-n-бутиламоніюфторидом або з метанольним розчином хлороводню.

Якщо R^9, R^{10} і/або R^{11} , в з'єднаннях формули (IIa) являють собою метоксирадикали, з'єднання формули (IIa), в якому R^1 являє собою гідроксигрупу, може бути отримане шляхом реакції з диізобутилалюмінійгідридом в ароматичному вуглеводні, такому як толуен або ксилен, при температурі між 60°C і 130°C . Аналогічне з'єднання формули (II) може бути також отримане безпосередньо шляхом нагріву (IIa) при зрощуванні з розчином бромистого водню в крижаній оцтовій кислоті або з концентрованою бромистоводневою кислотою.

З'єднання формули (I), в яких R^1, R^2 і/або R^7 являють собою OH, також можуть бути отримані із з'єднань формули (I), в яких R^1, R^2 і/або R^7 являють собою метоксигрупу, шляхом реакції з диізобутилалюмінійгідридом, як описано вище.

Способами, відомими в технології, з'єднання формули (I) можуть бути перетворені в їх солі взаємодією з фізіологічно сумісними кислотами, такою як соляна кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, сукцинова кислота, винна кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, лимонна кислота, глютамінова кислота і/або аспарагінова кислота. Солеутворення переважно проводиться в розчиннику, такому як диетиловий ефір, диізопропиловий ефір, складний алкільний ефір оцтової кислоти, ацетон і/або 2-бутанон. Для отримання гідрохлоридів особливо переважний триметилхлорсилан в розчині, який містить воду.

Цей винахід, крім того, відноситься до використання заміщених аміноз'єднань загальної формули (I) по винаходу в якості ліків. Крім як мінімум одного з'єднання формули (I) по винаходу, препарат, що володіє анальгезуючим ефектом, містить допоміжні речовини, наприклад, носії, розчинники, розрихлювачі, барвники і зв'язуючі. Вибір допоміжних речовин, що використовуються, і їх кількості залежить від того, чи буде препарат застосовуватися орально, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, внутрішньошкірно, внутрішньом'язево, інтраназально, буккально або локально. Для орального застосування зручні препарати у вигляді таблеток, жувальних таблеток, драже, капсул, гранул, капель, соків або сиропів. Для парентерального і місцевого застосування, а також для інгаляцій зручні розчини, суспензії, сухі препарати, що легко приготуються, і аерозолі. З'єднання по винаходу в розчиненому вигляді, нанесені на плівку-носії або на наклейку, можливо, з доданням агентів, що посилюють проникність шкіри, є прикладами зручних черезшкірних форм застосування. З препаратів, що застосовуються орально або черезшкірно, з'єднання по винаходу можуть вивільнятися із затримкою. Кількість активного інгредієнту, що призначається пацієнту, залежить від ваги пацієнта, типу застосування, призначення і міри тяжкості захворювання.

Наступні приклади більш детально пояснюють спосіб по винаходу.

Як нерухома фаза в колонкової хроматографії використовувався силікагель 60 (0,40-0,063мм), що випускається E. Merck, Darmstadt.

Тонкоплівкові хроматографічні дослідження проводились з використанням готових плівок HPTLC силікагелю 60F254 від фірми E. Merck, Darmstadt.

Співвідношення змішаних жвавих фаз у всіх хроматографічних дослідженнях приводиться в об'ємних одиницях (об'єм/об'єм).

Приклад 1

3-(2-диметиламінометил-3,4-дигідро-нафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

1-й етап:

(RS)-2-диметиламінометил-3,4-дигідро-2H-нафтален-1

Розчин 21мл 3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она в 200мл крижаній оцтової кислоти обробили по черзі 8,2г диметиламіну гідрохлоридом і 3,0г параформальдегідом. Суміш нагрівали до 100°C протягом 2 годин, потім випарили розчинник під вакуумом, а залишок вмістили в 200мл води. Потім його екстрагували 3 рази по 100мл диетилового ефіру. Водну фазу довели до pH10 доданням карбонату калію порціями, при ретельному перемішуванні. Потім продукт екстрагували 3 рази по 150мл етилацетату. Екстракти промили насиченим розчином хлористого натрію і висушили над сульфатом натрію. Після фільтрування і після концентрування фільтрату шляхом випаровування під вакуумом отримали залишок - 15,4г (75,6% теоретично) (RS)-2-диметиламінометил-3,4-дигідро-2H-нафтален-1 у вигляді жовтуватого масла.

2-й етап:

(1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-1-(3-метокси-феніл)-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ол

Розчин 7,5г 1-бром-3-метоксибензола в 15мл безводного тетрагідрофурана обробили по краплях, при -50°C , при перемішуванні і в захисній атмосфері азоту, 25мл 1,6-молярного розчину n-бутиллітію в n-гексані. Суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин і потім по краплях додали розчин 6,1г продукту з етапу 1 в 120мл безводного тетрагідрофурана. Після цього суміш перемішували протягом 3 годин при -50°C і протягом 12 годин при -20°C . Після додання 100мл соляної кислоти (10%) суміш екстрагували двічі по 100мл етилацетату. Хлористоводневу фазу довели до pH10 доданням карбонату калію, а потім тричі екстрагували по 50мл дихлорметану. Екстракти висушили над сульфатом натрію, розчинник випарили під вакуумом, а залишок

очистили колоночною хроматографією з використанням в якості елюенту суміш 3/1 етилацетата/метанола. Отримали 5,3г (56,5% теоретично) (1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-1-(3-метокси-феніл)-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ола у вигляді в'язкого масла.

3-й етап:

3-(2-диметиламінометил-3,4-дигідро-нафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

5,2г продукту з етапу 2 нагрівали при зрошуванні протягом 6 годин з 160мл розчину бромистого водню в крижаній оцтовій кислоті (33% HBr). Потім цю порцію концентрували шляхом випаровування під вакуумом, а залишок вмістили в 150мл води. Його олушили карбонатом натрію і тричі екстрагували по 50мл дихлорметану. Після промивання екстрактів насиченим розчином хлористого натрію і сушки над сульфатом натрію їх концентрували шляхом випаровування, а залишок очистили колоночною хроматографією з використанням в якості елюенту суміш 5/1 етилацетата/метанола. Отриману основу названого з'єднання перетворили в гідрохлорид з використанням триметилхлорсилана/вода в 2-бутаноні.

Вихід: 2,3г (43,8% теоретично)

Температура плавлення: 197-199°C

Приклад 2

З використанням індан-1-она, 3,4-дигідро-2H-фенантрен-1-она, 6,7,8,9-тетрагідробензоциклогептена-5-она, 7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензоциклооктена-5-она, 5-феніл-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она, 6-феніл-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она, 6-(3-хлорофеніл)-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она, 8,9,10-тетрагідро-ціклопента[α]нафтален-1-она, 3,4-дигідро-2H-антрацен-1-она або 6-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она замість 3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она, і, можливо, інших амінів, на етапі 1 по методиці, описаній в прикладі 1, отримували наступні з'єднання:

2a: 3-(6-диметиламінометил-8,9-дигідро-7H-бензо-циклогептен-5-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 218-220°C

2b: 3-(6-диетиламінометил-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл)-фенолу гідрохлорид

температура плавлення: 208-211°C

2c: 3-(6-ди-п-пропиламінометил-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 199-201°C

2d: 3-{6-[(метил-фенетіл-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: розкладання вище за 117°C

2e: 3-{6-[(бензил-метил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-ил}-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: розкладання вище за 80°C

2f: 3-(6-диметиламінометил-7,8,9,10-тетрагідро-7H-бензоциклогептен-5-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 251-253,5°C

2g: 3-{6-[(циклопропилметил-метил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу

гідрохлорид

Температура плавлення: 200-202°C

2h: 3-{6-[(метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу

гідрохлорид

Температура плавлення: 100-105°C

2i: 3-(2-диметиламінометил-3H-інден-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 210-212°C

2j: 3-(2-диметиламінометил-3,4-дигідро-фенантрен-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 253-254°C

2k: 3-(2-диметиламінометил-5-феніл-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 250-253,5°C

2l: 3-(2-диметиламінометил-6-феніл-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 242-243°C

2m: 3-[6-(3-хлор-феніл)-2-диметиламінометил-3,4-дигідро-нафт-1-іл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: розкладання вище за 152°C

2n: 3-(8-диметиламінометил-10,11-дигідро-9H-циклогепта[α]нафт-7-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 264-267°C

2o: 3-(2-диметиламінометил-3,4-дигідро-антрацен-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 220-222°C

2p: 3-[6-(4-хлор-феніл)-2-диметиламінометил-3,4-дигідро-нафт-1-іл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 245-247°C

2q: 3-{6-[(фуран-3-ілметил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу гідрохлорид

Приклад 3

(6-метокси-1-феніл-3,4-дигідро-нафт-2-ілметил)-диметиламіна гідрохлорид

1-й етап:

Розчин 50г 6-метокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она в 500мл ацетонитрила обробили 26,6г N,N-диметилметилен-імонійхлорида і двома краплями ацетилхлорида, і потім перемішували суміш протягом 30 годин при 20°C.

Кристалічний продукт відділили, промили ацетоном і висушили під вакуумом при 40°C. Таким чином отримали 70,9г (92,5%) гідрохлориду названої речовини (температура плавлення: 180-182°C), з якої вивільнили основу за допомогою розбавленого водного розчину гідроксиду натрію і екстрагували його дихлорметаном. Після сушки екстрактів над сульфатом натрію і випаровування розчинника під вакуумом отримали залишок - 56,3г (RS)-2-диметиламіно-метил-6-метокси-3,4-дигідро-2H у вигляді жовтуватого масла.

2-й етап:

(1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-1-феніл-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ол

Розчин 20,5г продукту з етапу 1 в 300мл безводного диетилового ефіру обробили по краплях, при -60°C,

при перемішуванні і пропущенні сухого азоту, 50мл 2-молярного розчину феніллітію в суміші 70/30 циклогексана/диетилового ефіру. Суміш перемішували при -60°C протягом 2 годин і потім піддали розщепленню за допомогою 150мл насиченого розчину хлориду амонію. Органічну фазу відділили, а водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили насиченим розчином хлористого натрію і висушили над сульфатом натрію. Масло, що залишилося після випаровування розчинника під вакуумом, очистили колонковою хроматографією з використанням як елюенту діізопропилового ефіру. Таким чином отримали 21,3г (78,0% теоретично) (1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-1-феніл-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ола у вигляді масла.

3-й етап:

(6-метокси-1-феніл-3,4-дигідро-нафт-2-ілметил)-диметиламіна гідрохлорид

Розчин 6,3г продукту з етапу 2 в 100мл соляної кислоти (10%) перемішували протягом 12 годин при 20°C. Потім його олужнили 1N водним розчином гідроксиду натрію і тричі екстрагували дихлорметаном. Екстракти промили насиченим розчином хлористого натрію і висушили над сульфатом натрію. Неочищений продукт, отриманий після випаровування розчинника під вакуумом, очистили колонковою хроматографією з використанням як елюенту сумішшю 3/1 етилацетата/метанола. Основу перетворили в гідрохлорид за допомогою суміші хлор-триметилсилан/вода в 2-бутаноне. (Вихід: 5,4г=81% теоретично; температура плавлення 189-191 °C).

Приклад 4

(5-метокси-1-феніл-3,4-дигідро-нафт-2-ілметил)-диметиламіна гідрохлорид

Назване з'єднання отримували, у вигляді кристалів, з використанням методики і послідовності реакцій, описаної в прикладі 3, і з використанням 5-метокси-3,4-дигідро-2H-нафтаген-1-она.

Температура плавлення: 205-206°C

Приклад 5

5a: 6-диметиламінометил-5-феніл-7,8-дигідро-нафт-2-ол гідрохлорид

3,5г продукту з прикладу 3 піддали реакції з 100мл розчину бромистого водню в крижаній оцтовій кислоті (33% HBr), як описано в прикладі 1, етап 3. Після відповідної обробки, очищення колонковою хроматографією і реакції з триметилхлорсиланом/вода отримали 2,4г (63,7% теоретично) названого з'єднання у вигляді білих кристалів.

Температура плавлення: 189-191 °C

5b: 6-диметиламінометил-5-феніл-7,8-дигідро-нафт-1-ол гідрохлорид

Назване з'єднання отримували аналогічно продукту з прикладу 4 з використанням методики, описаної в прикладі 5a.

Температура плавлення: 245-247°C

Приклад 6

6-диметиламінометил-5-(3-гідрокси-феніл)-7,8-дигідро-нафт-2-ола гідрохлорид

1-й етап:

(1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-1-(3-метокси-феніл)-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ол

Відповідний реагент Грігара приготували при слабкому кипінні 7,3г магнієвих стружок і 56,1г 1-бром-3-метокси-бензолу в 200мл безводного тетрагідрофурана. Потім по краплях додали розчин 46,7г (RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-3,4-дигідро-2H-(продукт з прикладу 3, 1-й етап) в 100мл безводного тетрагідрофурана при температурі від +5°C до +10°C. Суміш перемішували протягом 16 годин при +22°C і після охолодження приблизно до 10°C обробили 100мл насиченого розчину хлориду амонію. У реакційну суміш розбавили 100мл води і 200мл диетилового ефіру, фази розділили, і водну фазу двічі екстрагували по 100мл диетилового ефіру. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію і звільнили від летючих компонентів під вакуумом. Масляний залишок очистили колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту етилацетату, після чого отримали 43,9г (64,3% теоретично) (1RS, 2RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-1-(3-метокси-феніл)-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ола.

2-й етап: 6-диметиламінометил-5-(3-гідрокси-феніл)-7,8-дигідро-нафт-2-ола гідрохлорид

34,2г продукту з етапу 1 перемішували з 350мл розчину бромистого водню в крижаній оцтовій кислоті (33% HBr) протягом 20 годин при температурі від 100°C до 110°C. Реакційну масу концентрували шляхом випаровування під вакуумом, а залишок вмістили в 500мл води. Після обробки, описаної в прикладі 1, етап 2, продукт очистили колонковою хроматографією з використанням як елюенту сумішшю 3/1 етилацетата/метанола. Основа названого з'єднання, отримана таким чином, перетворили в гідрохлорид розчином триметилхлорсилана/вода в 2-бутаноні.

Вихід: 12,2г (41,2% теоретично)

Температура плавлення: 210-212°C

Приклад 7

З'єднання 7a і 7b, що є ізомерами продукту з прикладу 6, отримували по методиці, описаній в прикладі 6, з використанням відповідних початкових речовин:

7a: 6-диметиламінометил-5-(3-гідрокси-феніл)-7,8-дигідронафт-1-ола гідрохлорид

Температура плавлення: 260-262°C

7b: 7-диметиламінометил-8-(3-гідрокси-феніл)-5,6-дигідронафт-2-ола гідрохлорид

Температура плавлення: 239-242°C

Заміна (RS)-2-диметиламінометил-6-метокси-3,4-дигідро-2H-нафтаген-1-она в прикладі 6, етап 1, на (RS)-6-диметиламінометил-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-бензоциклогептен-5-он (7c) або (RS)-2-диметиламінометил-6-(3-метокси-феніл)-3,4-дигідро-2H-нафтаген-1-он (7d) і наступна реакція з використанням методики, описаної в прикладі 6, дають:

7c: 6-диметиламінометил-5-(3-гідрокси-феніл)-8,9-дигідро-7H-бензоциклогептен-2-ола гідрохлорид

Температура плавлення: розкладання вище за 110°C

7d: 3-[2-диметиламінометил-6-(3-гідрокси-феніл)-3,4-дигідро-нафт-1-іл]-фенолу гідрохлорид

Приклад 8

3-(2-диметиламінометил-7-фенокси-3,4-дигідро-нафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

1-й етап:

7-фенокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-он

Суспензію 60,8г карбонату калію в 300мл безводного піридину обробили 35,7г 7-гідрокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она. Потім при перемішуванні додали 19,9г оксиду міді (II) з наступним доданням по краплях 39,6г бромбензола. Реакційну суміш нагрівали протягом 4 днів при зрошуванні. Після повного випаровування піридину під вакуумом залишок змішали з 200мл етилацетату і профільтрували через силікагель. Фільтрат промили насиченими розчинами хлориду амонію і хлориду натрію, висушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом випаровування під вакуумом. Залишок очистили колонковою хроматографією з використанням як елюенту сумішшю n-гексана/етилацетата, після чого отримали 41,2г (78,6% теоретично) 7-фенокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она.

2-й етап:

2-диметиламінометил-7-фенокси-3,4-дигідро-2H-1-он

40,5г продукту з етапу 1 в 500мл ацетонитрила піддали реакції, аналогічно прикладу 3, етап 1, з 16,0г N, N-диметилметиленимінохлориду. Після відповідної обробки отримали 45,8г (91,3% теоретично) 2-диметиламінометил-7-фенокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-она у вигляді масла.

3-й етап:

(1R,2R)-1-[3-(тре-бутил-дифеніл-силанокси)-феніл]-диметиламінометил-7-фенокси-1,2,3,4-тетрагідронафт-1-ол

Розчин 41,2г (3-бром-фенокси)-тре-бутил-дифеніл-силана в 300мл безводного тетрагідрофурана обробили по краплях, при температурі -40°C, при перемішуванні і пропущенні сухого азоту, 62,5мл 1,6M розчину n-бутиллітію в n-гексані. Реакційну масу перемішували ще 30 хвилин і потім по краплях додали розчин 25,1г продукту з етапу 2 в 75мл безводного тетрагідрофурана. Реакційну суміш залишили нагріватися до +20°C більш 12 годин і потім піддали розщепленню шляхом додання 100мл насиченого розчину хлориду амонію. Після розбавлення 200мл води і 200мл етилацетату органічну фазу відділили, а водну фазу двічі екстрагували 100мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили насиченим розчином хлористого натрію, висушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом випаровування під вакуумом. Залишок очистили колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту етилацетату, в результаті чого отримали 32,9г (61,6% теоретично) (1R,2R)-1-[3-(тре-бутил-дифеніл-силанокси)-феніл]-диметиламінометил-7-фенокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафт-1-ола у вигляді майже безбарвного, в'язкого масла.

4-й етап:

(1R,2R)-2-диметиламінометил-1-(3-гідрокси-феніл)-7-фенокси-1,2,3,4-тетрагідронафт-1-ол

Розчин 31,4г продукту з етапу 3 в 360мл безводного тетрагідрофурана обробили по краплях, при температурі від +5°C до +10°C, при перемішуванні, 57,5мл 1-молярного розчину тетра-n-бутиламоніюфториду в тетрагідрофурані. Після завершення додання суміш перемішували протягом 3 годин при 20°C, обробили 150мл насиченого розчину хлориду натрію і тричі екстрагували по 150мл етилацетату. Екстракти висушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом випаровування під вакуумом. Залишок очистили колонковою хроматографією з використанням як елюенту сумішшю 5/1 етилацетата/метанола, в результаті чого отримали 17,3г (88,7% теоретично) (1R,2R)-2-диметиламінометил-1-(3-гідрокси-феніл)-7-фенокси-1,2,3,4-тетрагідронафт-1-ола у вигляді в'язкого масла жовтуватого забарвлення.

5-й етап:

3-(2-диметиламінометил-7-фенокси-3,4-дигідро-нафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

15,6г продукту з етапу 4 піддали реакції з 150мл 6N соляної кислоти, як описано в прикладі 3, етап 3. Після аналогічної обробки і перетворення в гідрохлорид отримали 12,1г (73,8% теоретично) 3-(2-диметиламінометил-7-фенокси-3,4-дигідронафт-10іл)-фенолу гідрохлориду у вигляді білих кристалів.

Температура плавлення: 210-212°C

Приклад 9

У прикладі 8, на етапі 2, 7-фенокси-3,4-дигідро-2H-нафтален-1-он бу(9g). Змінили відповідним 5-метокси (9a), 7-феніл (9b), 7-фенетил (9d), 5-фенокси (9e), 6-фенокси (9f) і 7-n-бутил-похідними (9c) або 2-фенокси-6,7,8,9-тетрагідробензоциклопентен-5-оном (9g). З них, шляхом реакційної послідовності і методики, аналогічної прикладу 8, були отримані наступні продукти:

9a: 3-(2-диметиламінометил-5-метокси-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 245-247°C

9b: 3-(2-диметиламінометил-7-феніл-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 232-233°C

9c: 3-(7-n-бутил-2-диметиламінометил-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 232-233°C

9d: 3-(2-диметиламінометил-7-фенетил-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 233-237°C

9e: 3-(2-диметиламінометил-5-фенокси-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 197-198°C

9f: 3-(2-диметиламінометил-6-фенокси-3,4-дигідронафт-1-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 224,5-226°C

9g: 3-(6-диметиламінометил-2-фенокси-8,9-дигідро-7H-бензоциклопентен-5-іл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 245-247°C

Приклад 10

3-{6-[аллил-метил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7H-бензоциклопентен-5-он}-фенолу гідрохлорид

1-й етап:

6-[аллил-метил-аміно)-метил]-6,7,8,9-тетрагідро-бензоциклопентен-5-он

5,2г 6,7,8,9-тетрагідро-бензоциклогептен-5-она, 0,96г параформальдегіду і 10,0г аллил-метиламіна гідрохлориду в 60мл крижаної оцтової кислоти піддали реакції по методиці прикладу 1, етап 1. Після аналогічної обробки отримали 6,7г (84,8% теоретично) 6-[аллил-метил-аміно)-метил]-6,7,8,9-тетрагідро-бензоциклогептен-5-онана у вигляді жовтуватого масла.

Кінцевий етап:

3-{6-[аллил-метил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7Н-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу гідрохлорид

Продукт з етапу 1 піддали перетворенню з використанням методики, описаної в прикладі 8, етапи 3-5.

Отримали 3-{6-[аллил-метил-аміно)-метил]-8,9-дигідро-7Н-бензоциклогептен-5-іл}-фенолу гідрохлорид у вигляді білих кристалів.

Температура плавлення: 156-159°C (розкладання)

Приклад 11

а) 3-[3-дитметиламіно-1-(3-гідроксифеніл)-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

1-й етап:

(2RS)-3-диметиламіно-1,1-біс-(3-метокси-феніл)-2-метил-пропан-1-ола гідрохлорид

27,0г магнієвих стружок перемісили в 150мл безводного тетрагідрофурана. 207,6г 1-бром-3-метокси-бензолу, розчиненого в 400мл безводного тетрагідрофурана, додавали по краплях таким чином, щоб реакційна суміш слабо кипіла. Після завершення додання суміш нагрівали при зрошуванні ще протягом години, потім охолодили до 5-10°C і при цій температурі додали по краплях 166,0г (RS)-3-диметиламіно-1-(3-метокси-феніл)-2-метил-пропан-1-она, розчиненого в 400мл безводного тетрагідрофурана. Реакційну суміш залишили на ніч і потім знов охолодили до 5-10°C. Розчин Грігнара піддали розщепленню доданням 300мл 20%-го розчину хлориду амонію. Реакційну суміш розбавили 400мл ефіру, фази розділили, і водну фазу двічі екстрагували 250мл ефіру. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію і звільнили від розчинника. Залишок (342г) вмістили в 4000мл 2-бутанона і обробили 81,5г триметилхлорсилана і 13,5мл води. Отримали 165,0г (60% теоретично) 3,3-біс-(2-гідрокси-феніл-2-метил-проп-2-еніл)-диметиламіна гідрохлориду, що кристалізувався протягом ночі при 4-5°C.

Температура плавлення: 158-160°C

2-й етап:

3-[3-дитметиламіно-1-(3-гідроксифеніл)-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

58г (2RS)-3-диметиламіно-1,1-біс-(3-метокси-феніл)-2-метил-пропан-1-ола гідрохлориду з етапу 1 розчинили в 2000мл концентрованої бромистоводневої кислоти (47%) і нагрівали при зрошуванні протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш обробили 800мл води, 2000мл дихлорметану і 80г гідроксидом натрію. Після відділення фази дихлорметану водну фазу двічі екстрагували 1000мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію і звільнили від розчинника. Залишок (42г) розчинили в суміші, що складається з 100мл етилацетату і 100мл тетрагідрофурана і очистили колонковою хроматографією. Елюювання сумішшю 4/1 етилацетата/метанола дало 22г основи. Його розчинили в 500мл 2-бутанона і обробили 8,5г триметилхлорсилана і 16мл води. Гідрохлорид, який викристалізувався (14,6г), відфільтровувати при відсмоктуванні і утворили суспензію в 1000мл 2-бутанона для очищення. Суспензію перемішували протягом 5 годин при зрошуванні. Після охолодження до кімнатної температури отримали 13,5г гідрохлориду (26,4% теоретично).

Температура плавлення: 222-224°C

б) Z-3-(1-біфеніл-4-іл-3-диметиламіно-2-метил-пропеніл)-фенолу гідрохлорид

Назване з'єднання отримували аналогічно методиці, описаній в прикладі 11а, з використанням (RS)-1-біфеніл-4-іл-3-диметиламіно-2-метил-пропан-1-она.

Температура плавлення: 192-194°C

Наступні з'єднання отримували шляхом аналогічної реакційної послідовності, з використанням на етапі 1 відповідних заміщених диметиламіно-алкан-1-онів:

11с: E-3-[1-(3,4-дихлор-феніл)-3-диметиламіно-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 176-178°C

11d: Z-3-[1-(4-хлор-феніл)-3-диметиламіно-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 144-146°C

11e: Z-3-[3-диметиламіно-2-метил-1-(4-фенокси-феніл)-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 190-192°C

11f: Z-3-[3-диметиламіно-2-метил-1-р-толил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 200-201 °C

11g: Z-3-(2-диметиламінометил-1-феніл-бут-1-еніл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 188-190°C

11h: Z-3-[1-(4'-хлор-біфеніл-4-іл)-3-диметиламіно-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 156-158°C

11i: Z-3-[3-диметиламіно-2-метил-1-(4-стирил-феніл)-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 236-237°

11j: Z-3-[3-диметиламіно-2-метил-1-(4-фенетил-феніл)-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 183-185°C

11k: Z-3-[3-диметиламіно-1(4-гідрокси-феніл)-2-метил-пропеніл]-фенолу гідрохлорид

11l: Z-3-(1-бензо[1,3]диоксол-5-іл-3-диметиламіно-2-метил-пропеніл)-фенолу гідрохлорид

Температура плавлення: 121-124°C

Дослідження здатності скріплення дельта-опіатних рецепторів, описані нижче, показують, що з'єднання формули (I) по винаходу володіють чудовою ефективністю в якості анальгетиків.

Дослідження здатності скріплення δ-опіатних рецепторів

Тести по визначенню спорідненості з'єднань формули (I) по винаходу до 5-опіатних рецепторів виконувалися на гомогенатах мозкової оболонки (гомогенат мозку самців пацюків Wistar, без мозочка,

варолієвого моста і довгастого мозку).

Мозок пацюка, в кожному випадку свіжопрепарований, гомогенізували для цієї мети, при охолодженні у льоду, в 50ммоль/л Тріс-НСІ (рН7,4) і центрифугували 10 хвилин при 5000g і 4°C. Після декантування і видалення надосадкової рідини, а потім введення мембранного осаду знов в 50ммоль/л Тріс-НСІ (рН7,4) і гомогенізації, гомогенат центрифугували 20 хвилин при 20000g і 4°C. Цей етап промивки повторили ще раз. Після цього декантували надосадкову рідину, мембранний осад гомогенізували в холодній суміші 50ммоль/л Тріс-НСІ, 20% гліцерину (вага/об'єм), 0,01% бацитрацина (вага/об'єм) (рН7,4) і заморозили у вигляді аліквотних частин до виконання тестів. Для тестів по скріпленню рецепторів аліквоти розморожували і розбавляли 1:10 буфером, що застосовується в тесті.

У тесті на скріплення в якості буфера використали 50ммоль/л Тріс-НСІ, 5ммоль/л MgCl₂ (рН7,4) з 0,1% (вага./про.) альбуміну бичачої сироватки, а також 1ммоль/л ³H-2-D-ала-дельторфина ІІ в якості радіоактивного ліганду.

Міру неспецифічного скріплення визначали в присутності 10ммоль/л налоксону. У інші порції додавали з'єднання по винаходу з різними концентраціями і визначали витіснення радіоактивного ліганду з його специфічного зв'язку. Відповідні потрібні порції термостатували протягом 90 хвилин при 37°C і потім збирали за допомогою фільтрації через скловолокуваті фільтри (GF/B) для визначення радіоактивного ліганду, пов'язаного з мембранним гомогенатом. Радіоактивність дисків скловолокуватого фільтра вимірювали β-лічильником після додання сцинтилятора.

Спорідненість з'єднань по винаходу до δ-опіатним рецепторам розраховували згідно із законом діючої маси, за допомогою нелінійної регресії, як величину IC₅₀. Значення K_i розраховували із значень IC₅₀ з використанням рівняння Ченга-Пруссова. Значення K_i приводяться у вигляді середніх значень ± стандартне відхилення ≥3 незалежних один від одного тестів.

Таблиця 1

Приклад	Скріплення дельта-опіатних рецепторів K _i (нмоль/л)		
1	55.8	±	4.6
2a	17.2	±	4.3
2b	728.0	±	146.0
2c	294.0	±	106.0
2d	54.3	±	8.2
2e	936.0	±	32.0
2f	46.3	±	10.1
2g	182.0	±	12.0
2h	223.0	±	86.0
2i	157.0	±	16.0
2j	80.8	±	29.7
3	456.0	±	62.0
4	517.0	±	45.0
5	843.0	±	23.0
6	40.9	±	6.7
7	21.6	±	6.2
8	25.7	±	10.2
9a	23.9	±	0.9
9b	39.3	±	2.2
9c	42.2	±	16.0
10	679.0	±	214.0
11a	34.0	±	5.8
11b	23.7	±	1.7

Таблиця 1 показує, що аміноз'єднання по винаходу ефективні в якості анальгетиків, причому ця біологічна активність частково або в основному здійснюється через δ-опіатні рецептори і виявляється в зв'язку з ними.

Як ефективні і виборчі агоністи і антагоністи δ-опіодів, з'єднання загальної формули (I) по винаходу можуть використовуватися як агенти при лікуванні патологічних станів, які звичайно лікують при допомозі агоністів і антагоністів 5-опіодних рецепторів. З'єднання загальної формули (I) переважно можуть використовуватися як анальгетики.