

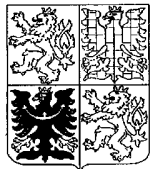
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2039

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98110803**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/10

A 61 K 31/44

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Basle,
CH;

(72) Původce:

Adam Geo, Schopfheim, DE;
Cesura Andrea, Basle, CH;
Jenck François, Riedisheim, FR;
Kolczewski Sabine, Lörrach, DE;
Röver Stephan, Inzlingen, DE;
Wichmann Jürgen, Steinen, DE;

(74) Zástupce:

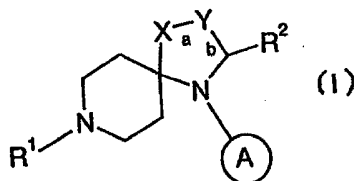
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty di- nebo triazaspiro[4,5]dekanu

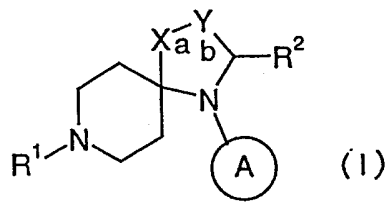
(57) Anotace:

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, kde substituenty mají specifické významy. Tyto sloučeniny jsou agonisty a/nebo antagonisty orfanin FQ (OFQ) receptoru a tudíž jsou užitečné při léčení nemocí vztahených k tomuto receptoru.



Di- nebo triazaspiro[4,5]dekanové deriváty

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde

R^1 je C_{6-10} cykloalkyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo $-C(O)O$ nižším alkylem, dekahydronaftalen-1-yl, dekahydronaftalen-2-yl, indan-1-yl nebo indan-2-yl, případně substituovaný nižším alkylem, dekahydroazulen-2-yl, bicyklo[6,2,0]dec-9-yl, acenaften-1-yl, 2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl nebo oktahydroinden-2-yl,

R^2 je vodík, nižší alkyl, =O nebo fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, halogenem nebo alkoxy,

(A) je cyklohexyl nebo fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, halogenem nebo alkoxy,

X je $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CHR^3-$, $-CR^3=$, $-O-$, $-S-$, $-CH(COOR^4)-$ nebo $-C(COOR^4)=$,

Y je $-CH_2-$, $-CH=$, $-CH(COOR^4)-$, $-C(COOR^4)=$ nebo $-C(CN)-$,

R^3 je vodík nebo nižší alkoxy,

R^4 je nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl nebo benzyl a

buď a nebo b je případně další vazba a jejich farmaceuticky akceptovatelných adičních solí s kyselinou.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli se vyznačují hodnotnými terapeutickými vlastnostmi. Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny tohoto vynálezu jsou agonisty a/nebo antagonisty ofanin FQ (OFQ) receptoru. Tudiž jsou užitečné při léčení psychiatrických, neurologických a fyziologických poruch, zejména, ale bez omezení na zlepšení symptomů úzkosti a stresových poruch, deprese, traumatu, ztráty paměti vlivem Alzheimerovy nemoci nebo jiných demencí, epilepsie a křečí, akutních a/nebo chronických bolestivých stavů, symptomů odebrání návykových drog, řízení rovnováhy vody, exkrece Na^+ , poruch arteriálního krevního tlaku a metabolických poruch jako je obezita. Tyto indikace jsou popsány v následujících referencích.

Nociceptin/orfanin FQ a opiátový receptorovitý ORL1 receptor, Eur.J.Pharmacol.,340:1-15,1997.

Orfanový opiátový receptor a jeho endofenní ligandový ociceptin/orfanin FQ, Trends Pharmacol.Sci.,18:293-300,1997.

Orfanin FQ je funkční antiopiátový peptid, Neuroscience,75:333-337,1996.

Orfanin FQ/nociceptinový nedostatek antinocicepčních hyperalgetických nebo alodinních účinků při akutních termálních nebo mechanických testech po intracerebroventrikulárním nebo intratekálním podání myším nebo krysám, Eur.J.Pain,2:267-280,1998.

Orfanin FQ působí jako anxiolytikum k zmírnění odezev chování na stres, Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,94:14854-14858, 1997.

Orfanin FQ, agonist orfanového opiátového receptoru ORL1, stimuluje krmení u krys,Neuroreport,8:369-371,1996.

Usnadnění dlouhodobé potenciace a paměti u myši bez nociceptinových receptorů, *Nature*, 394:577-581, 1998.

Distribuce nociceptin/orfanin FQ receptorového přepisu v lidském centrálním nervovém systému a imunních buňkách, *J. Neuroimmuno*, 81:184-192, 1998.

Orfanin FQ má roli při sepsi, *Prog. Clin. Biol. Res.* (1998), 397, 315-325.

OFQ, heptadekapeptid byl izolován z krysího mozku a je přirozeným ligandem k G-proteinem vázanému receptoru (OFQ-R) nalezenému ve vysokých hladinách v mozkové tkáni. OFQ vykazuje agonistickou aktivitu v OFQ-R jak *in vitro*, tak *in vivo*.

Julius (*Nature* 377, 476 [1995]) diskutuje objev OFQ poznamenává, že tento peptid sdílí největší sekvenční homologii s dinorfinem A, zjištěným endogenním ligandem pro opiátové receptory. OFQ inhibuje adenylatcyklasu v CHO(LC 132⁺) buňkách v kultuře a indukuje hyperalgesii když je podáván intracerebroventrikulárně myším. Obraz výsledků indikuje, že tento heptadekapeptid je endogenním agonistou LC 132 receptoru, a to ukazuje, že má pronociceptivní vlastnosti. Je popsáno, že když se injektuje intracerebroventrikulárně myším, OFQ zvolňuje pohybovou aktivitu a indukuje hyperalgesii a bylo vyvozeno, že OFQ může působit jako mozkový neuropřenašeč k modulaci nocicepčního a pohybového chování.

Předmětem předloženého vynálezu jsou sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky akceptovatelné adiční soli, racemické směsi a jejich odpovídající enantiomery, příprava výše uvedených sloučenin, léčiva, která je obsahují a jejich výroba, stejně jako použití výše uvedených sloučenin při léčení nebo prevenci nemocí, zejména nemocí a poruch výše uvedeného druhu nebo při výrobě odpovídajících léčiv.

Následující definice obecných výrazů použitých v tomto popisu platí bez ohledu, zda se tyto výrazy objevují samotné nebo v kombinaci jako je nižší alkyl nebo nižší alkoxy.

Jak je zde použit, výraz "nižší alkyl" označuje nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl a podobně. Výhodné nižší alkylové skupiny jsou skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výraz "cykloalkyl" označuje nasycenou karbocyklickou skupinu obsahující 5 až 15 atomů uhlíku, výhodné jsou cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl a cyklodecyl.

Výraz "halogen" označuje chlor, jod, fluor a brom.

Výraz "farmaceuticky aceptovatelná adiční sůl s kyselinou" zahrnuje soli s organickými a anorganickými kyselinami velmi dobře známými ve stavu techniky pro farmaceutické účely jako je chlorovodíková kyselina, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina vinná, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina a podobně.

Výhodné sloučeniny tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je C_{6-10} cykloalkyl, případně substituovaný nižším alkylem, R^2 je vodík, X je $-CH(OH)-$, $-C(O)-$ nebo $-CHOCH_3$ a Y je $-CH_2-$, například následující sloučeniny:

(RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,

(R)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,

(S)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-
dekan-4-ol,

8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-
4-on,

(RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diaza-
spiro[4,5]dekan, a

(RS)-8-cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol.

Dále jsou výhodné sloučeniny vzorce I, ve kterých
 R^1 je dekahydronaftalen-2-yl, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fena-
len-1-yl, 4-methylindan-2-yl, oktahydroinden-2-yl a dekahydro-
azulen-2-yl, R^2 je vodík, X je -CH(OH)- nebo -CHOCH₃ a Y je
-CH-.

Příklady takovýchto sloučenin jsou:

(RS)- a (SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydronaftalen-2-yl]-1-fenyl-
1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,

8-(dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-
4-ol,

8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diaza-
spiro[4,5]dekan-4-ol,

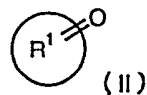
(RS)- a (SR)-8-[(RS)-(4-methylindan-2-yl)]-1-fenyl-1,8-diaza-
spiro[4,5]dekan-3-ol,

8-(dekahydroazulen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-
ol nebo

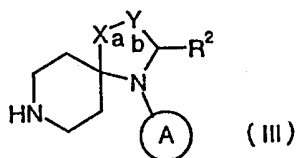
8-(oktahydroinden-2-yl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-
dekan (směs diastereoisomerů).

Předložené sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli mohou být připraveny známými způsoby, například postupy dále popsanými, které zahrnují

a) redukční aminaci sloučeniny vzorce II

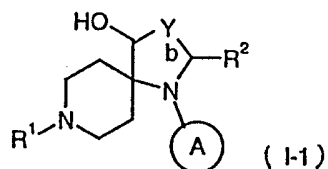


se sloučeninou vzorce III

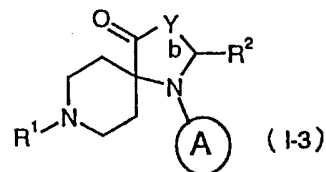


kde R^1 , R^2 , a, b, (A), X a Y mají výše uvedené významy, nebo

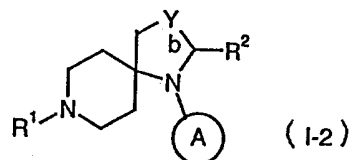
b) redukci sloučeniny vzorce I-1 nebo I-3



nebo

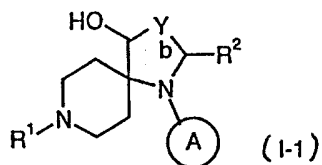


na sloučeninu vzorce I-2

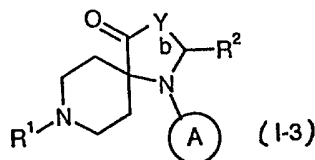


kde R^1 , R^2 , b, (A) a Y mají výše uvedené významy,
nebo

c) oxidaci sloučeniny vzorce I-1

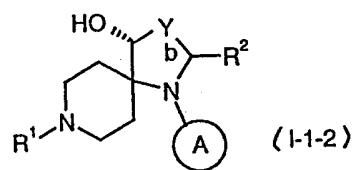
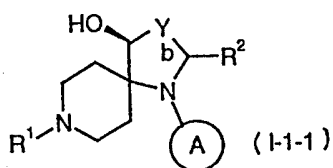


na sloučeninu vzorce I-3



kde R^1 , R^2 , b, (A) a Y mají výše uvedené významy,
nebo

d) redukcí sloučeniny vzorce I-3 na sloučeninu vzorce I-1-1
nebo I-1-2,



kde R^1 , R^2 , b, (A) a Y mají výše uvedené významy

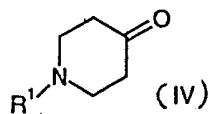
nebo

e) alkylovanou sloučeninu vzorce I-1 na sloučeninu vzorce I, kde
X je $-\text{CH}(\text{nižší alkoxy})-$,

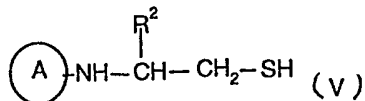
nebo

f) hydrogenací sloučeniny vzorce I, kde (A) je fenyl, na
sloučeninu vzorce I, kde (A) je cyklohexyl nebo

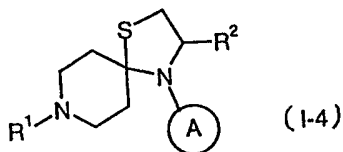
g) zpracování sloučeniny vzorce IV



s aminothiolen vzorce V,

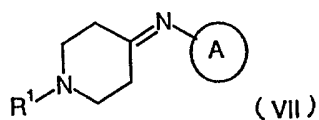


čímž se získá sloučenina vzorce I-4

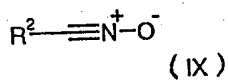


kde R¹ a (A) mají výše uvedené významy a R² je vodík nebo fenyl, nebo

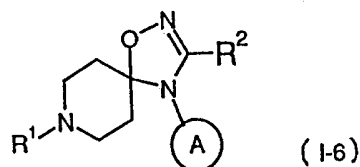
h) zpracuje se sloučenina vzorce VII



se sloučeninou vzorce IX



čímž se získá sloučenina vzorce I-6



kde R^1 a \textcircled{A} mají výše uvedené významy a R^2 je fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, halogenem nebo alkoxy, a když je třeba, racemická směs se převede na své enantiomerní složky, čímž se získají opticky čisté sloučeniny a získané sloučeniny vzorce I se převedou na farmaceuticky akceptovatelné adiční soli s kyselinou.

Podle postupové varianty a) se redukční aminace ketosloučeniny vzorce II aminem vzorce III provádí mícháním s dehydratačním prostředkem v přítomnosti molekulárních sít (0,4 nm) v inertním rozpouštědle jako je toluen nebo tetrahydrofuran (THF) při refluxní teplotě. Alternativní způsob je dehydratace v přítomnosti kyselého katalyzátoru s odstraněním vody, například azeotropickým odstraněním vody nebo s tetra-isopropylorthotitanatem v THF.

Získaný meziproductový enamín nebo imín se pak redukuje redukčním prostředkem jako jsou hydridy kovů nebo vodík v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, výhodně s kyantetrahydroboritanem sodným v protickém rozpouštědle například ve směsi THF a ethanolu při kyselém pH.

Příklady pro odpovídající ketosloučeniny vzorce II jsou následující:

cis-oktahydro-2(1H)-naftalenon, 4-(1-methylethyl)cyklohexanon, 2-indanon, 4-ethylcyklohexanon, 1,3-dihydro-4-methyl-2H-inden-2-on, ethylester 4-oxocyklohexankarboxylové kyseliny, cyklo-dekanon, (3a,RS,8aRS)-dekahydroazulen-2-on, cis-oktahydroinden-2-on, cyklooktanon nebo cis-bicyklo[5,2,0]dek-9-on.

Podle postupové varianty b) se sloučenina vzorce I-1 nebo I-3 redukuje na sloučeninu vzorce I-2. Tento postup se provádí konvenčním způsobem redukčním prostředkem, výhodně

hydridem kovu jako je lithiualuminiumhydrid v aprotickém rozpouštědle, například v diethyletheru.

Podle postupové varianty c) se sloučenina vzorce I-1 oxiduje v inertním rozpouštědle jako je acetanhydrid v DMSO při teplotě místnosti nebo 4-methylmorfolin-4-oxid v přítomnosti tetra-n-propylamoniumperruthenatu a molekulárních sít v dichlormethanu při teplotě místnosti.

Redukce sloučeniny vzorce I-3 na sloučeninu vzorce I-1-1 a/nebo I-1-2 se provádí v inertním rozpouštědle například v přítomnosti enantioselektivního (enantiočistého) reagentu nebo katalyzátoru, čímž se dosáhne enantiospecifického vytvoření jednoho enantiomeru. Výhodnými enantioselektivními reagenty jsou chirální oxazaborolidiny. Reakce se provádí v přítomnosti borandimethylsulfidu v THF při asi teplotě místnosti. Chirální oxazaborolidiny se vytvoří in situ z chirálních 1-amino-2-indanolů a borandimethylsulfidu.

Podle postupové varianty e) se sloučenina vzorce I-1 alkyluje. Výhodným alkylačním prostředkem je dimethylsulfat. Tento postup se provádí konvenčním způsobem v inertním rozpouštědle hydridem sodným v dimethylformamidu.

V postupové variantě f) je popsána hydrogenace sloučeniny vzorce I, kde **A** je fenyl. Požadovaný cyklohexylový kruh se získá v protickém rozpouštědle jako je methanol a v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například v přítomnosti oxidu platiny. Reakce se provádí pod tlakem vodíku mezi 0,1 až 5,0 MPA.

Tvorba 1,3-thiazolidinového derivátu je popsána v postupové variantě g). Reakce se provádí zpracováním směsi ketonu a aminothiolu s Lewisovou kyselinou jako je diethyletherový komplex fluoridu boritého v chlorovaném rozpouštědle, například v dichlormethanu.

Postupový krok h) popisuje cykloadici iminu vzorce VII nitriloxidem vzorce IX, čímž se získá sloučenina vzorce I-6. Postup se provádí zpracováním iminu s mírným přebytkem odpovídajícího hydroximinoylchloridu a báze jako je triethylamin v inertním rozpouštědle, například v THF jak je obecně popsáno v Heterocycles 36, 21-24, 1993.

Racemické směsi mohou být převedeny na své enantiomerní složky konvenčním způsobem, například preparativní HPLC.

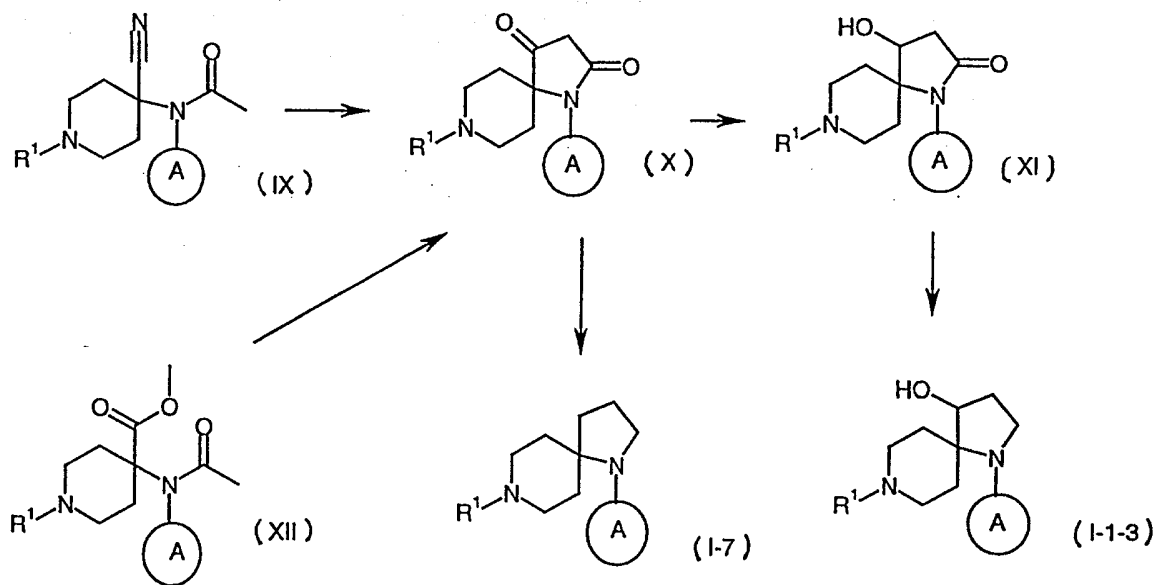
Tvorba solí se provádí při teplotách místnosti postupy, které jsou o sobě známy a jsou blízké odborníkům v oboru. Nejen soli s anorganickými kyselinami, ale také soli s organickými kyselinami mohou přijít v úvahu. Hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitraty, citráty, acetaty, maleaty, sukcinaty, methansulfonaty, p-toluensulfonaty a podobně jsou příklady takovýchto solí.

Sloučeniny vzorců II, III, IV, V, VII, VIII, IX, a XII, které se používají jako výchozí látky, jsou známými sloučeninami nebo mohou být připraveny o sobě známými postupy.

Následující schema 1 popisuje cyklizaci sloučenin vzorců IX a XII, čímž se získají sloučeniny vzorců I-7 a I-1-3.

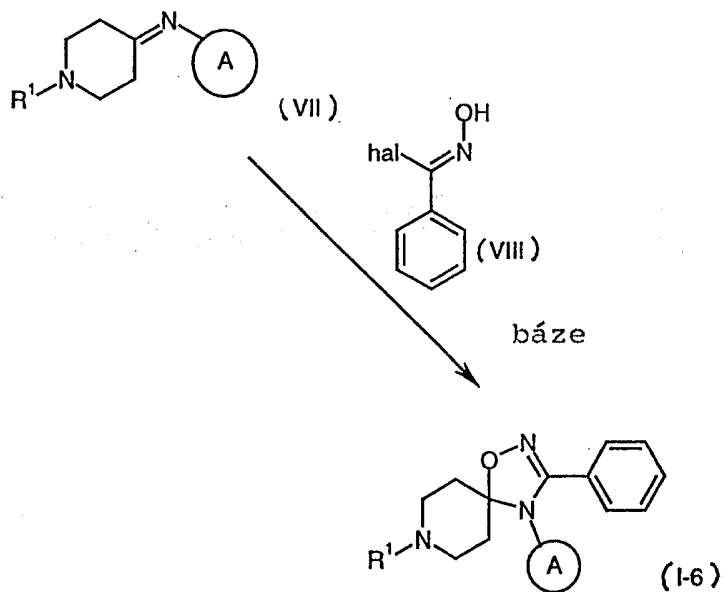
Schema 2 popisuje možné reakční varianty k získání sloučenin vzorců I-5 a I-5 a schema 3 popisuje přípravu sloučenin vzorce I, kde X je S.

Schema 1



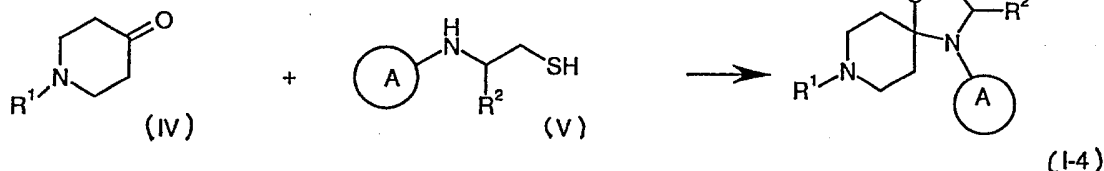
kde R^1 a \textcircled{A} mají výše uvedené významy.

Schema 2



kde R^1 a \textcircled{A} mají výše uvedené významy.

Schema 3



kde R^1 , R^2 a \textcircled{A} mají výše uvedené významy.

Jak je uvedeno dříve, sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky využitelné adiační soli mají výhodné farmakodynamické vlastnosti. Bylo zjištěno, že sloučeniny tohoto vynálezu jsou agonisty a/nebo antagonisty OFQ receptoru a mají účinky u živočišných modelů psychiatrických, neurologických a fyziologických poruch, jako je úzkost, stresové poruchy, deprese, trauma, ztráta paměti vlivem Alzheimerovy choroby nebo jiné demence, epilepsie a křeče, akutní a/nebo chronické stavy bolesti, symptomy odebrání návykových drog, řízení rovnováhy vody, exkrece Na^+ , poruchy arteriálního krevního tlaku a metabolické poruchy jako je obezita.

Sloučeniny byly testovány na farmakologickou aktivitu podle dále popsaných postupů.

Způsoby OFQ-R vazební zkoušky

Buněčná kultura

HEK-293 buňky adaptované na suspenzní růst (293s) byly kultivovány v HL mediu + 2 % FBS. Buňky byly transfektovány s krysí receptorovou cDNA (LC132), FEBS Lett.347,284-288, 1994, klonovány v expresivním vektoru pCEP4 (Invitrogen, SanDiego),CA,USA) za použití lipofektinu (Life Technologies,

Bethesda, MD, USA). Transfektované buňky byly selektovány v přítomnosti hygromycinu (1000 j/ml) (Calbiochem, San Diego, CA, USA). Sdružené rezistentní buňky byly testovány na expresi OFQ-R vázáním [³H]-OFQ (Amersham PLC, Buckinghamshire, England). Tyto buňky (293s-OFQ-R) byly expandovány na velkorozměrovou kulturu a přípravu membrán.

Příprava membrán

293s-OFQ-R buňky byly sklizeny odstředěním, promyty třikrát fosfátem pufovaným solným roztokem (PBS) před resuspendací v pufru A (50 mM tris-HCl, pH 7,8, 5 mM MgCl₂, 1mM EGTA) a disrupcí tkáňovým homogenizátorem (30 sekund, nastavení 4, Pt 20, Kinematica, Kriens-Lucern, Švýcarsko). Úplná membránová frakce byla získána odstředěním při 49 000.g při 4 °C. Tento postup byl opakován dvakrát a peleta byla resuspendována v pufru A. Alikvoty byly uskladněny při -70 °C a koncentrace proteinu byly určeny pomocí BCA protein Assay Reagent (Pierce, Rockford, IL) podle návodu výrobce.

Vazební zkoušky

[³H]-OFQ kompetiční studie byly prováděny s 77 mikrogramovým membránovým proteinem v konečném zkušebním objemu 0,5 ml pufru A + 0,1 % BSA a 0,01 % bacitracinu (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Německo) po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. 50 nM neznačeného OFQ bylo použito k definování nespecifické vazby. Zkoušky byly ukočeny filtrací přes Whatman GF/C filtry (Unifilter-96, Canberra Packard S.A., Zurich, Švýcarsko) předzpracovány s 0,3%ním polyethyleniminem (Sigma, St. Louis, MO, USA) a 0,1%ní BSA (Sigma) po dobu 1 hodiny. Filtry byly promyty 6x 1 ml ledové 50 mM trisHCl, pH 7,5.

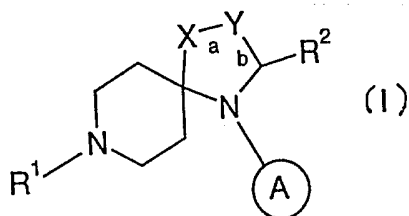
Zbytková radioaktivita byla spočtena na Packard Top-Count mikrodeskovém scintilačním počítači po přidavku 40 mikrolitrů Microscint 40 (Canberra Packard).

Účinky sloučenin byly určeny za použití alespoň 6 koncentrací v trojím vyhotovení a určovány dvakrát.

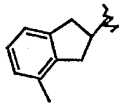
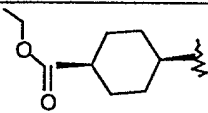
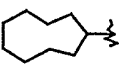
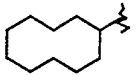
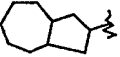
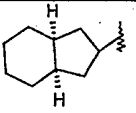
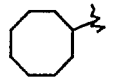
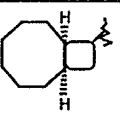
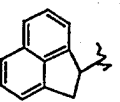
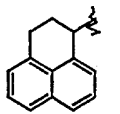
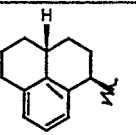
IC₅₀ hodnoty byly určeny křivkovým proložením a tyto hodnoty byly převedeny na K_i hodnoty metodou Cheng a Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973.

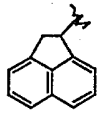
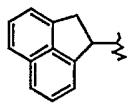
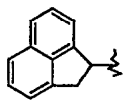
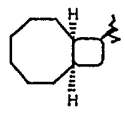
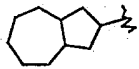
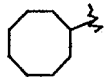
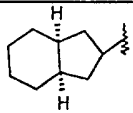
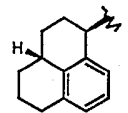
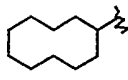
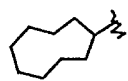
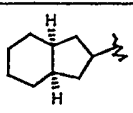
Afinita k OFQ receptoru, uvedená jako pK_i je v rozmezí 7,1 až 9,8. Například pK_i hodnoty 8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onu (příklad 6) a (RS)-8-acenaftalen-1-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanu (příklad 19) jsou příslušně 9,4 a 8,6.

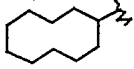
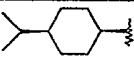

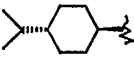
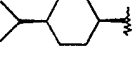

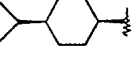

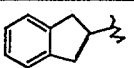
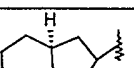

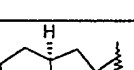
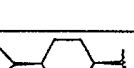
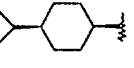
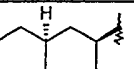

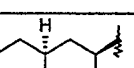

Příprava následujících sloučenin je popsána v příkladech 1 až 53.

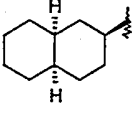
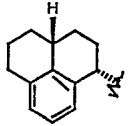
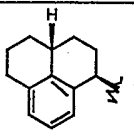
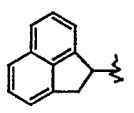
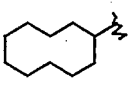
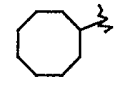
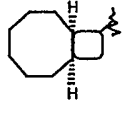
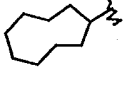
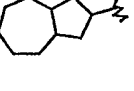
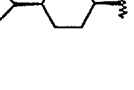



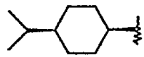

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	př.
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	1
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	2
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	3
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	4
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	5
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	6
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	7

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	př.
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	8
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	9
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	10
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	11
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	12
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	13
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	14
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	15
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	16
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	17
fenyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	18

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	př.
fenyl		H ₂	CH ₂	CH ₂	ne	19
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	20
fenyl		= O	CHOH	CH ₂	ne	21
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	22
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	23
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	24
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	25
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	26
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	27
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	28
fenyl		H ₂	CH ₂	CH ₂	ne	29

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	pr.
fenyl		H ₂	CH ₂	CH ₂	ne	30
fenyl		H ₂		CH ₂	ne	31
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	32
fenyl		H ₂		CH ₂	ne	33
fenyl		H ₂		CH ₂	ne	34
fenyl		H ₂	CO	CH ₂	ne	35
fenyl		H ₂		CH ₂	ne	36
cyklohexyl		H ₂	CHOH	CH ₂	ne	37
fenyl		H ₂	S	CH ₂	ne	38
fenyl		H	-C(COOCH ₃)	-C(COOCH ₃)	a	39
fenyl		O		CH ₂	ne	40
fenyl		H ₂		CH ₂	ne	41

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	př.
fenyl		H ₂	- CO -	CH ₂	ne	42
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	43
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	44
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	45
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	46
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	47
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	48
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	49
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₂	ne	50
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	ne	51
fenyl		H ₂	$\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ \\ \cdots \\ -\text{CH}- \end{array}$	ne	52

A	R ¹	R ²	X	Y	případná vazba a/b	př.
fenyl			-O-	-N=	b	53

Sloučeniny vzorce I stejně jako jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinou mohou být použity jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky mohou být podávány orálně, například ve formě tablet, povlečených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Podávání může být ovšem také prováděno rektálně, například ve formě čípků nebo parenterálně, například ve formě inekčních roztoků.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinou mohou být zpracovány s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými excipienty pro produkci tablet, povlečených tablet, dražé a tvrdých želatinových tobolek. Laktosa, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, talek, kyselina stearová nebo její soli, atd. mohou být použity jako takovéto excipienty například pro tablety, dražé nebo tvrdé želatinové tobolky.

Vhodnými excipienty pro měkké želatinové tobolky jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly atd.

Vhodnými excipienty pro výrobu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa atd.

Vhodnými excipienty pro injekční roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje atd.

Vhodnými excipienty pro čípky jsou například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polokapalné nebo kapalně polyoly atd.

Navíc farmaceutické přípravky mohou obsahovat konzervační látky, solubilizátory, stabilizátory, smáčecí prostředky, emulgátory, sladidla, barviva, aromatické látky, soli pro změnu osmotického tlaku, pufry, maskovací prostředky nebo anti-oxidanty. Mohou také obsahovat ještě jiné terapeuticky hodnotné látky.

Dávkování může kolísat v širokých hranicích a bude ovšem přizpůsobeno individuálním požadavkům v každém jednotlivém případě. Obecně je účinná dávka pro orální nebo parenterální podávání 0,01 až 20 mg/kg/den, přičemž je výhodná dávka 0,1 až 10 mg/kg/den pro všechny popsané indikace. Denní dávka pro dospělého člověka o hmotnosti 70 kg je tudíž mezi 0,7 až 1400 mg/den, výhodně 7 až 700 mg/den, ačkoli výše uvedená horní hranice může být také překročena když je to nutné.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují předložený vynález bez jeho omezení. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

8-(Dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olhydrochlorid (1:1) . Směs isomerů, uspořádání v (4a,8a) je cis.

cis-Oktahydro-2(1H)-naftalenon (1,1 mmol) byl rozpuštěn v toluenu, a byl přidán (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-ol (1,1 mmol) a také molekulární síta (0,4 mm, 1,0 g). Směs byla refluxována za míchání po dobu 16 hodin, zfiltrována a filtrát byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi THF/ethanol (10 ml, 9:1), byl přidán kyantetrahydroboritan sodný (1,1 mmol) a pH bylo nastaveno na 4. Směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Byla přidána voda s ledem (30 ml) a roztokuhlčitanu draselného (50%ní, 10 ml). Směs byla extrahována dvakrát dichlormethanem, organické fáze byly sloučeny, vysušeny síranem hořečnatým a koncentrovány.

Chromatografie na silikagelu (methylenchlorid/methanol, 99:2) poskytla požadovaný produkt, který byl vykrytalizován jako jeho HCl-sůl z ethanolu. Bylo získáno 65 mg (16 %) 8-(dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochloridu (1:1) jako bezbarvá tuhá látka, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=369,3 (M+H⁺).

Příklad 2

(RS)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro-[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: $m/e=357,3$ ($M+H^+$) byla připravena podle obecného způsobu z příkladu 1 z 4-(1-methylethyl)cyklohexanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 3

(RS)-8-Indan-2-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina t.t. vyšší než 250 °C a MS: $m/e=349,4$ ($M+H^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z 2-indanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 4

(RS)-8-(trans-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: $m/e=357,3$ ($M+H^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z 4-(1-methylethyl)cyklohexanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 5

8-Indan-2-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1)

(RS)-8-Indan-2-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol (2,0 mmol) byl rozpuštěn v DMSO (12 ml), byl přidán acethydrát (0,6 ml) a směs byla míchána po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Rozpuštědla byla odstraněna za vakua. Chromatografie na silikagelu (methylenchlorid/methanol, 98:2) poskytla požadovaný produkt, který byl vykrystalizován jako jeho HCl sůl z ethylacetátu.

Bylo získáno 0,37 g (48 %) 8-indan-2-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochloridu (1:1) jako bezbarvá tuhá látka, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=347,4 (M+H⁺).

Příklad 6

8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. 226-228 °C a MS:m/e=355,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 5 z (RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 7

Směs(RS)-8-cis- a trans-4-ethylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=343,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z 4-ethylcyklohexanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olu.

Příklad 8

Směs (RS)- a (SR)-8-[(RS)-(4-methylindan-2-yl)]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochloridu (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=363,2 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z 1,3-dihydro-4-methyl-2H-inden-2-onu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 9

Ethylesterhydrochlorid (RS)-4-cis-(4-hydroxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny (1:1)

Naděpsaná sloučenina, t.t. vyšší než 225 °C za rozkladu a MS:m/e=387,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 ethylesteru 4-oxocyklohexankarboxylové kyseliny a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 10

(RS)-8-Cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2)

Naděpsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 170 °C (rozklad) a MS:m/e=357,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cyklononanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 11

(RS)-8-Cyklodecyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2)

Naděpsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 170 °C (rozklad) a MS:m/e=371,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cyklodekanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olu.

Příklad 12

8-(Dekahydroazulen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1) (směs diastereoisomerů)

Nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 265 °C (rozklad) a MS:m/e=359,4 ($M+H^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z (3aRS,8aRS)-dekahydroazulen-2-onu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 13

8-(oktahydroinden-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 236 °C (rozklad) a MS:m/e=354 (M^+) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cis-oktahydroinden-2-onu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 14

(RS)-8-Cyklooktyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2)

Nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 173 °C (rozklad) a MS:m/e=342 (M^+) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cyklooktanonu a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 15

8-(Bicyklo[6,2,0]dek-9-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Do míchaného roztoku cis-bicyklo[6,2,0]dek-9-onu (0,79 g, 5,2 mmol) v THF (10 ml) byl přidán při teplotě místnosti tetraisopropylorthotitanat (1,9 ml, 6,5 mmol) a (RS)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol(1,2 g, 5,2 mmol).

Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a odpařena. Zbytek byl rozpuštěn v THF (4 ml-ethanolu) (14 ml) byl přidán kyanotetrahydroboritan sodný (0,25 g, 4,0 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Byla přidána voda, suspenze byla zfiltrována a filtrát byl odpařen. Sloupcová chromatografie na silikagelu (dichlormehan-methanol-amoniak 26:1.0.1) a krystalizace z 3N MeOH-HCl/diethylether poskytly nadepsanou sloučeninu (0,86 g, 38 %) jako bílou tuhou látku, t.t. 174 °C (rozklad) a MS:m/e=369,4 (M+H⁺).

Příklad 16

8-(Acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Do míchaného roztoku (RS)-8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu (0,67 g, 1,7 mmol) v THF (35 ml) byl přidán při teplotě místnosti lithiualuminiumhydrid (128 mg, 3,4 mmol) a reakční směs byla vařena pod refluxem po dobu 7 hodin. Pomalu byla přidána voda (20 kapek) při teplotě místnosti do míchaného roztoku a potom byla reakční směs vysušena (síran sodný) a zfiltrována. Filtrát byl odpařen a surový produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetat/hexan/9:1), čímž se získal (RS)-8-acenaften-1-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan (50 mg/viz příklad 20) jako bleděžlutý olej a 8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol (127 mg) jako bleděhnědá pěna, která za míchání byla rozpuštěna v 3N MeOH-HCl (0,5 ml) a zpracována diethyletherem (15 ml). Po 1 hodině byla tuhá látka odfiltrována, čímž se získal požadovaný produkt (128 mg, 55 %) jako bleděhnědá tuhá látka, t.t. 196 °C a MS:m/e=385,3 (M+H⁺).

Lepší výtěžky byly získány nejdříve redukcí (RS)-8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu tetrahydroboritanem sodným (viz př.21) a pak lithiualuminiumhydridem jak je popsáno v tomto příkladu.

Příklad 17

8-(2,3-Dihydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olhydrochloridu (1:2) (směs diastereoisomerů)

Naděpsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 197 °C (rozklad) a MS: m/e=399,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladů 15 a 16 z (RS)-N-[4-kyan-1-(2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-yl]-N-fenylacetamidu

Příklad 18

8-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Naděpsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 195 °C a MS:m/e = 403,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 16 z (1RS,3aRS)-8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu.

Příklad 19

(RS)-8-Acenaften-1-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochlorid (1:1)

Míchaný roztok (RS)-8-acenaften-1-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanu (50 mg/viz příkl.16) v 3N MeOH-HCl 0,2 ml byl zpracován diethyletherem (5 ml). Po 1 hodině byla tuhá látka odfiltrována, čímž se získal požadovaný produkt (50 mg, 91 %) jako bleděhnědá tuhá látka, t.t. 195 °C a MS:m/e=369,4 (M+H⁺).

Příklad 20

(RS)-8-Acenaften-1-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1,4)

Směs 8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olu (0,25 g, 0,55 mmol, jako směs diastereoisomerů), 4-methylmorfolin-4-oxidu (176 mg, 1,3 mmol), tetra-n-propylamoniumperrutenatu (22,8g, 0,055 mmol) a práškových sít (0,4 mm, 0,5 g) v dichlormethanu (10 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována, odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetat), čímž se získal olej (150 mg), který byl za míchání rozpuštěn v 3N MeOH-HCl (1 ml) a zpracován diethyletherem (50 ml). Po 2 hodinách byla tuhá látka odfiltrována, čímž se získal požadovaný produkt (150 mg, 53 %) jako bleděhnědá tuhá látka, t.t. 174 °C a MS: m/e=333,3 (M+H⁺).

Příklad 21

(RS)-8-(Acenaften-1-yl)-4-hydroxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2-onhydrochlorid (1:1) (směs diastereoisomerů)

Do míchaného roztoku (RS)-8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu (0,17 g, 0,43 mmol) v MeOH (5 ml) byl přidán při teplotě místnosti tetrahydroboritan sodný (19 mg, 0,5 mmol) a míchání pokračovalo po dobu 1,5 hodin. Reakční směs byla nalita do solanky (20 ml) a extrahována dichlormethanem (2.40 ml). Sloučené organické vrstvy byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny. Surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methanol 97:3), čímž se získalo 170 mg bleděžluté pěny, která za míchání byla rozpuštěna v 3N MeOH-HCl (0,5 ml) a zpracována diethyletherem (15 ml). Po 3 hodinách byla tuhá látka odfiltrována, čímž se získal požadovaný produkt (103 mg, 55%) jako bleděhnědá tuhá látka, t.t. 221 °C a MS: m/e= 399,4 (M+H⁺).

Příklad 22

8-Bicyklo[6,2,0]dec-9-yl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1) (směs diastereoisomerů)

Nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 140 °C (rozklad) a MS:m/e=367,2 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 20 z 8-(bicyklo[5,2,0]dec-9-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochloridu (směs diastereoisomerů).

Příklad 23

8-(Dekahydroazulen-2-yl)1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-on-fumarat (1:1) (směs diastereoisomerů)

Oxidací 8-(dekahydroazulen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu (směs diastereoisomerů) podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou fumarátu s fumarovou kyselinou v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 219 °C a MS:m/e=367,3 (M+H⁺).

Příklad 24

8-Cyklooktyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onfumarat (1:1)

Oxidací (RS)-8-cyklooktyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou fumarátu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 197 °C a MS:m/e=341,3 (M+H⁺).

Příklad 25

(3aRS,7aSR)-8-(Oktahydroinden-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onfumarat (1:1)

Oxidací 8-(oktahydroinden-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu (směs diastereoisomerů) podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou fumarátu pomocí kyseliny fumarové v diethyletheru se získala nažepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 225 °C a MS:m/e=353,4 (M+H⁺).

Příklad 26

(1RS,3aRS)-8-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onfumarát (1:1)

Oxidací 8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu (směs diastereoisomerů) podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou fumarátu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nažepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 144 °C a MS:m/e=401,5 (M+H⁺).

Příklad 27

8-Cyklodecyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onfumarát (1:1)

Oxidací (RS)-8-cyklodecyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou fumarátu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nažepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 177 °C a MS:m/e=369,4 (M+H⁺).

Příklad 28

8-Cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onfumarát (1:1)

Oxidací (RS)-8-cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 20 a tvorbou

fumaratu pomocí kyseliny fumarové v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 185 °C a MS:m/e=355,3 (M+H⁺).

Příklad 29

(3aRS,7aSR)-8-(Oktahydroinden-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanfumarat (1:0,5)

Nadepsaná sloučenina, bleděžlutá tuhá látka, t.t. 264 °C a MS:m/e=339,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cis-oktahydroinden-2-onu a 1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanu.

Příklad 30

8-Cyklodecyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanfumarat (1:0,5)

Nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 167 °C a MS:m/e=355,5 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 1 z cyklodekanonu a 1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanu.

Příklad 31

(RS)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochlorid (1:1)

(RS)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (0,3 mmol) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (15 ml), byl přidán hydrid sodný (1,2 mmol) a směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Byl přidán dimethylsulfat (0,9 mmol) a míchání pokračovalo po dobu 5 hodin. Směs byla zchlazena směsí ledu a vody (10 ml) a nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným v roztoku (10 ml) a extrahována 3x dichlormethanem.

Organické fáze byly sdruženy, vysušeny síranem sodným a koncentrovány. Chromatografie na silikagelu (ethylacetat) poskytla požadovaný produkt, který byl vykrystalizován jako jeho HCl sůl z ethanolu. Bylo získáno 55 mg (44 %) (RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochloridu (1:1) jako bezbarvá tuhá látka, t.t. 214-215 °C a MS: m/e=371,4 (M+H⁺).

Příklad 32

8-(trans-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. 237-238 °C a MS:m/e=355,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 5 z (RS)-8-(trans-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 33

(R)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

(1S,2R)-1-Amino-2-indanol (0,05 mmol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (2 ml), byl přidán borandimethylsulfid (0,34 mmol) a směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Pak byl přidán pomalu do této směsi roztok 8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onu (0,5 mmol) rozpuštěného v tetrahydrofuranu (4 ml). Reakční směs byla zchlazena methanolem (1 ml) a vodou (20 ml) a extrahována 3 x methylenchloridem. Organické fáze byly sdruženy, vysušeny síranem sodným a koncentrovány. Chromatografie na silikagelu (ethylacetat) poskytla požadovaný produkt, který byl vykrystalizován jako jeho HCl sůl z ethylacetatu.

Bylo získáno 20 mg (10 %) (R)-3-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,3-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochloridu (1:1) jako bezbarvé tuhé látky, t.t. vyšší než 250 °C a MS:m/e = 357,3 (M+H⁺).

Příklad 34

(S)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekan-4-olhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=357,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 33 z 3-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onu a (1R,2S)-1-amino-2-indanolu.

Příklad 35

(RS)-8-(4-methylindan-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C a MS: m/e=361,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 5 ze směsi (RS)- a (SR)-8-|(RS)-(4-methylindan-2-yl)|-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 36

8-(Oktahydroinden-2-yl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekanhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Produkt z příkladu 13 (130 mg) byl rozpuštěn v 10 ml suchého DMF a bylo přidáno 75 mg hydridu sodného (50 % v minerálním oleji) při teplotě místnosti.

Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny, načež bylo přidáno 100 ml dimethylsulfátu. Míchání pokračovalo po dobu 24 hodin, pak byla reakční směs ochlazená přidávkem ledově studené 1N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva byla extrahována 2 x etherem a extrakty byly odstraněny. Vodná vrstva pak byla alkalizována 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahována 3x ethylacetatem. Sloučené organické extrakty byly promyty vodou a solným roztokem, koncentrovány a podrobeny preparativní tenkovrstvé chromatografii, čímž se získala volná báze (60 mg) jako čirý olej, který při stání krystalizoval. Tvorba hydrochloridu za standardních podmínek poskytla nadepsanou sloučeninu, $m/z=369$ $|M+H|$.

Příklad 37

8-(Oktahydroinden-2-yl)-1-cyklohexyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochlorid (1:2) (směs diastereoisomerů)

Produkt z příkladu 13 (50 mg) byl rozpuštěn ve 150 ml methanolu a bylo přidáno 50 ml oxidu platiny. Směs byla hydrogenována po dobu 38 hodin pod tlakem 2 MPa plynného vodíku při teplotě místnosti. Pak byla reakční směs zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl vyčištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií, čímž se získala volná báze jako nažlutlá tuhá látka, (15 mg). Tvorba hydrochloridu za standardních podmínek poskytla nadepsanou sloučeninu, $m/z=361$ $|M+H|$.

Příklad 38

(RS)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-4-fenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]dekanfumarat (1:2)

cis-(4-Isopropylcyklohexyl)piperidin-4-on (224 mg) byl rozpuštěn v 15 ml dichlormethanu a bylo přidáno 139 ml N-fenyl-2-aminoehtanthiolu pod argonem.

Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a bylo přidáno 630 ml komplexu fluorid boritý-diethylether (čerstvě vydestilovaného). Po 1 hodině byla reakce zchlazená 1 ml vodného amoniumhydrochloridového roztoku. Vodná vrstva byla extrahována dvakrát dichlormethanem a ether a extrakty vysušeny nad síranem sodným. Odpaření rozpouštědla poskytlo žlutý olej, který byl vyčištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií, čímž se získala nade-psaná sloučenina (72 mg), která byla převedena na fumaratovou sůl za použití standardních podmínek, t.t. 175-176 °C, m/z=359 |M+H|⁺.

Příklad 39

8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-3,4-dikarboxylová kyselina ve formě dimethylesterhydrochloridu (1:1,33)

[1-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)piperidin-4-yliden]-fenylamin (1,00 g, 3,35 mmol) byl zpracován při 0 °C s (trimethylsilyl)methyltrifluormethansulfonatem (792 mg, 3,35 mmol). Byly přidány 1,2-dimethoxyethan (35 ml) a dimethylacetylen-dikarboxylat (2,38 g, 16,8 mmol), načež následoval přídavek fluoridu cesného (509 mg, 3,35 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 40 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek vyzvednut v ethylacetatu a extrahován vodou. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a koncentrována. Chromatografie na silikagelu (hexan/ethylacetat 3:1) následovaná tenkovrstvou chromatografií (toluen/ethylacetat 10:1) poskytly požadovaný produkt, který byl vysrážen jako jeho HCl sůl z etheru. Bylo získáno 46 mg (2,7 %) dimethylesterhydrochloridu 8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-3,4-dikarboxylové kyseliny (1:1,33) jako bílé tuhé látky rozkládající se při teplotě vyšší než 200 °C, MS:m/e=455,5 (M+H⁺).

Příklad 40

Směs (RS)- a (SR)-(2RS,4aSR,8aRS)-8-(dekahydronaftalen-2-yl)-4-hydroxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2-onhydrochloridu (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 166 °C za rozkladu a MS:m/e=383,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 21 z (2RS,4aSR,8aRS)-8-(dekahydronaftalen-2-yl)-4-hydroxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu.

Příklad 41

Směs (RS)- a (SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydronaftalen-2-yl]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olhydrochloridu (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. vyšší než 250 °C za rozkladu a MS: m/e=369,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 16 z (RS)- a (SR)-(2RS,4aSR,8aRS)-8-(dekahydronaftalen-2-yl)-4-hydroxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2-onu.

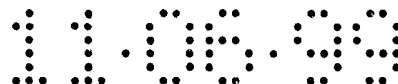
Příklad 42

(2RS,4aSR,8aRS)-8-(Dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-onhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t. 250-251 °C za rozkladu a MS:m/e=367,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 5 z (RS)- a (SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydronaftalen-2-yl]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu.

Příklad 43

Směs (RS)- a (SR)-8-[(1RS,3aSR)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olfumaratu (1:1)



Nadepsaná sloučenina, světlehnědá tuhá látka, t.t. 205 °C a MS: m/e=403,5 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 17 z (1RS,3aSR)-8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu a následnou tvorbou fumaratu.

(1RS,3aSR)-8-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion byl připraven z (1RS,3aSR)-1-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-onu jak je popsáno pro (1RS,3aRS)-8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dionu.

Příklad 44

Směs (RS)- a (SR)-8-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl]-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanfumaratu (1:1)

Methylací směsi (RS)- a (SR)-8-(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumaratu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 206 °C a MS:m/e=417,3 (M+H⁺).

Příklad 45

Směs (RS)- a (SR)-8-[(RS)-acenaften-1-yl]-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanfumaratu (1:1)

Methylací směsi (RS)- a (SR)-8-(acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 31a tvorbou fumaratu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 208 °C a MS:m/e=399,4 (M+H⁺).

Příklad 46

(RS)-8-Cyklodecyl-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochlorid (1:2)

Methylací (RS)-8-cyklodecyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumarátu pomocí kyseliny fumarové v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 170 °C (rozklad) a MS:m/e=385,4 (M+H⁺).

Příklad 47

(RS)-8-Cyklooktyl-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochlorid (1:1,5)

Methylací (RS)-8-cyklooktyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumarátu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 160 °C za rozkladu a MS:m/e=357,3 (M+H⁺).

Příklad 48

8-Bicyklo[6,2,0]dec-9-yl-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanhydrochlorid (1:1) (směs diastereoisomerů, uspořádání v bicyklodekanovém zbytku v C1 a C8 je cis)

Methylací 8-(bicyklo[6,2,0]dec-9-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu (směs diastereoisomerů, uspořádání v bicyklodekanovém zbytku v C1 a C8 je cis) podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumarátu pomocí kyseliny fumarové v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka t.t. 170 °C (rozklad) a MS:m/e=383,3 (M+H⁺).

Příklad 49

(RS)-8-Cyklononyl-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-fumarat (1:1)

Methylací (RS)-8-cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumaratu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bleděhnědá tuhá látka, t.t. 196 °C (rozklad) a MS:m/e=371,3 (M+H⁺).

Příklad 50

8-(Dekahydroazulen-2-yl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-dekanfumarat (1:1) (směs diastereoisomerů)

Methylací 9-(dekahydroazulen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu (směs diastereoisomerů) podle obecného postupu z příkladu 31 a tvorbou fumaratu pomocí fumarové kyseliny v diethyletheru se získala nadepsaná sloučenina, bílá tuhá látka, t.t. 260 °C za rozkladu a MS:m/e=383,3 (M+H⁺).

Příklad 51

(3RS,4SR)-8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-3,4-dikarboxylová kyselina ve formě dimethylesterhydrochloridu (1:1)

Nadepsaná sloučenina, MS:m/e=457,5 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 39 z [1-(cis-4-isopropylcyklohexyl)piperidin-4-yliden]fenylaminu a dimethylmaleátu.

Příklad 52

Dimethylesterhydrochlorid (3RS,4RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-3,4-dikarboxylové kyseliny (1:1)

Načepsaná sloučenina rozkládající se při teplotě vyšší než 200 °C a MS:m/e=457,5 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu 39 z [1-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-piperidin-4-yliden]fenylaminu a dimethylfumarátu.

Příklad 53

8-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)-3,4-difenyl-1-oxa-2,4,3-triazaspiro[4,5]dec-2-enhydrochlorid (1:1)

[1-(cis-4-Isopropylcyklohexyl)piperidin-4-yliden]-fenylamin (1,20 g, 4,00 mmol) benzohydroxiimicylochlorid (2,25 g, 8,00 mmol) a triethylamin (810 mg, 8,0 mmol) byly míchány při teplotě místnosti v 70 ml tetrahydrofuranu po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek vyzvednut v methylenchloridu a extrahován vodou. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a koncentrována. Chromatografie na silikagelu (hexan/ethylacetat 9:1) následovaná rekrytalizací z diisopropyletheru poskytla 40 mg /2,4 % požadovaného produktu jako bezbarvé krystaly, t.t. = 131 °C a MS:m/e=418,4 (M+H⁺). Byl vysrážen jako jeho HCl sůl z ether/dioxanu.

Syntézy meziproduktů

Příklad aa

(RS)-1-Fenyl-1,3-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol

(RS)-8-Benzyl-1-fenyl-1,3-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol (7,8 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (100 ml) a ethylacetatu (100 ml). Bylo přidáno palladium na uhlíku (10 %, 0,2 g) a směs byly hydrogenována při teplotě místnosti a normálním tlaku. Filtrace a odpařování poskytly požadovaný produkt. Získalo se 1,3 g (99 %) (RS)-1-fenyl-1,3-diazaspiro[4,5]dekan-4-olu jako béžová tuhá látka, t.t. 141-144 °C a MS:m/e=232 (M⁺).

Příklad ab

(RS)-N(1-Acenaften-1-yl)-4-kyanpiperidin-4-yl)-N-fenylacetamid

Do míchané směsi pyridinu (4,5 ml, 55,5 mmol), acetylchloridu (2 ml), 27,7 mmol a DMAP (20 mg) v dichlormethanu (150 ml) byl přidán po kapkách při teplotě místnosti roztok (RS)-4-fenylamino-1-(acenaften-1-yl)piperidin-4-karbonitrilu (4,9 g, 13,9 mmol) v dichlormethanu (100 ml).

Po 21 hodinách byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO₃ (100 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (150 ml), sloučené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (100 ml), solankou (100 ml), vysušeny síranem sodným a odpařeny. Surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetat/hexan, 4:1), čímž se získal kromě 1,49 g (RS)-4-fenylamino-1-(acenaften-1-yl)piperidin-4-karbonitrilu (1,49 g, 30 %), požadovaný produkt (2,9 g, 53 %) jako bleděhnědá pěna, MS:m/e=396,2 (M+H⁺).

Příklad ac

(RS)-N-[4-Kyan-1-(2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-yl]-N-fenylacetamid

Nadepsaná sloučenina, bleděhnědá pěna, MS:m/e=410,4 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu z příkladu ab z (RS)-4-fenylamino-1-(2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-karbonitrilu.

Příklad ad

(1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-on a (1RS,3aSR)-1-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-on

Do míchaného roztoku (RS)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-fenalen-1-onu (3,53 g, 19,0 mmol) hydroxylaminhydrochloridu (2,2 g, 32,0 mmol) a vody (14 ml) byl přidán po kapkách při 75 °C MeOH (18 ml) a pak roztok octanu sodného (5,8 g, 49,9 mmol) ve vodě (13 ml). Míchání pokračovalo po dobu 1,5 hodin, byla přidána voda (40 ml) a po ochlazení (ledová lázeň) byla tuhá látka sloučena filtrací. Po vysušení ve vakuu byl surový produkt rozpuštěn v 3,5 M NH₃/MeOH (160 ml) a hydrogenován Raneyovým niklem (2,9 g, promytý MeOH) při teplotě místnosti po dobu 65 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován, roztok odpařen za vakua, čímž se získal zelený olej (3,52 g), který byl rozpuštěn v ethanolu (35,5 ml). Byl přidán uhličitan draselný (0,26g, 1,9 mmol) a 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidiniumjodid, (7,0 g, 26,2 mmol) rozpuštěný ve vodě (13 ml) a směs byla refluxována po dobu 45 minut. Reakční směs byla nalita do 3N roztoku hydroxidu sodného, (160 ml), a extrahována ethylacetatem (2.300 ml). Sloučené organické vrstvy byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny. Intenzivní sloupcová chromatografie na silikagelu (toluen/ethylacetat 9:1) poskytla (1RS,3aSR)-1-

(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-on
(2,37 g, 47 %) a (1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-on (1,97 g, 39 %). Obě sloučeniny jsou
bleděžluté oleje, MS:m/e=269 (M^+).

Příklad ae

(1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-4-fenyl-aminopiperidin-4-karbonitril

(1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-on (2,52 g, 9,7 mmol) byl rozpuštěn v kyselině octové (12 ml). Byly přidány anilin (0,97 ml, 10,6 mmol) a trimethylsilylkyanid (1,2 ml, 9,7 mmol) a směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla nalita do studeného roztoku amoniaku (40 ml), extrahována methylenchloridem (2.200 ml) a solankou (150 ml). Sloučené organické vrstvy byly sdruženy, vysušeny síranem hořečnatým a koncentrovány. Krystalizace ze směsi diethylether/hexan poskytla (1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-4-fenylaminopiperidin-4-karbonitril (3,1 g, 86 %) jako bleděžlutou tuhou látku, t.t. 142 °C a MS:m/e=372,4 ($M+H^+$).

Příklad af

(1RS,3aRS)-N-[4-Kyan-1-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-yl]-N-fenylacetamid

Nadepsaná sloučenina, bleděhnědá pěna, MS:m/e=410,4 ($M+H^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu ab z (1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-4-fenylaminopiperidin-4-karbonitrilu.

Příklad ag

(RS)-3-(Acenaften-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion

Do míchaného roztoku (RS)-N-(1-acenaften-1-yl-4-kyan-piperidin-4-yl)-N-fenylacetamidu (1,47 g, 3,7 mmol) v THF (75 ml) byl přidán po kapkách při -78°C čerstvě připravený roztok LDA (4,6 mmol) v THF (25 ml). Míchání pokračovalo po dobu 1 hodiny při -78°C a po další 2 hodiny při teplotě místnosti, reakční směs byla nalita do chlazené solanky (100 ml) a extrahována ethylacetatem (2.200 ml). Sloučené organické vrstvy byly promyty solankou (100 ml), vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny, čímž se získala žlutá pěna (1,49 g).

Míchaný roztok meziprojektu v MeOH (100 ml) a 1N HCl (30 ml) byl vařen pod refluxem po dobu 1 hodiny a odpařen. Do zbtku byl přidán 1N NaOH (30 ml) a nasycený roztok NaHCO_3 (30 ml). Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem (2.100 ml), promyt solankou (70 ml), vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methanol 30:1), čímž se získal požadovaný produkt (0,68 g, 46 %) jako bleděhnědá pěna, MS:m/e=397,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad ah

(1RS,3aRS)-3-(2,3,3a,4,5,5-Hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion

Nadepsaná sloučenina, bleděžlutá pěna, MS:m/e=415,4 ($\text{M}+\text{H}^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu ag z (1RS,3aRS)-N-[4-kyan-1-(2,3,3a,4,5,5-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)piperidin-4-yl]-N-fenylacetamidu.

Příklad ai

1-Fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan

Nadepsaná sloučenina, žlutý olej, MS:m/e=217,3 ($M+H^+$) byla připravena podle obecného postupu z příkladu aa z 8-benzyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekanu.

Příklad aj

cis-(4-(2-Methylethyl)cyklohexyl)piperidi-4-on

cis-4-(2-Methylethyl)cyklohexylaminhydrochlorid (69,7 g) byl rozpuštěn v ethanolu (725 ml). Byl přidán uhlíčan draselný (51,8 g) a 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium-jodid (126,6 g) rozpuštěný ve vodě (240 ml) a směs byla refluxována po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla koncentrována a extrahována 3x dichlormethanem. Sloučené organické vrstvy byly promyty vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Filtrace přes silikagel (cyklohexan/ethylacetat 17:3) poskytla 69,7 g žlutého oleje, který byl destilován, čímž se získala nadepsaná sloučenina (75 %) jako nažloutlý olej, t.v. 111 °C/0,45 mbar, m/z=223 $[M^+]$.

Příklad ak

cis-[1-(4-Isopropylcyklohexyl)piperidin-4-yliden]fenylamin

cis-1-(4-Isopropylcyklohexyl)piperidin-4-on (5,0 g, 23,4 mmol), anilin (3,3 g, 35,3 mmol) a molekulární síta (20g, 0,4 nm) byly míchány ve 100 ml pentanu při teplotě místnosti po dobu 6 dní. Molekulární síta byla odfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl použit bez jakéhokoli dalšího čištění.

Příklad a1

(2RS,4aSR,8aRS)-8-(dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diaza-spiro[4,5]dekan-2,4-dionhydrochlorid (1:1)

Nadepsaná sloučenina, t.t.vyšší než 250 °C za rozkladu a MS:m/e=381,3 (M+H⁺) byla připravena podle obecného postupu popsaného v Van Parys, Marc a j., Bull.Soc.Chim.Belg. (1981, 90(7), 749-55 z (2RS,4aSR,8aRS)-dekahydronaftalen-2-ylaminu.

Příklad A

Tablety následujícího složení se vyrobí obvyklým způsobem:

	mg/tableta
aktivní látka	5
laktosa	45
kukuřičný škrob	15
mikrokrytalická celulóza	34
stearan hořečnatý	1
	<hr/>
hmotnost tablety	100

Příklad B

Tobolky následujícího složení se vyrobí:

	mg/tobolka
aktivní látka	10
laktosa	155
kukuřičný škrob	30
talek	5
	<hr/>
hmotnost náplně tobolky	200

Aktivní látka, laktosa a kukuřičný škrob se nejdříve ve smíchají v mixeru a pak v roztíracím stroji. Směs se vrátí do mixeru, přidá se talek a důkladně se promísí. Směs se strojně naplní do tvrdých želatinových tobolek.

Příklad C

Čípky následující kompozice se vyrobí:

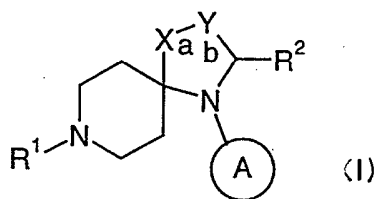
	mg/čípek
aktivní látka	15
čípková hmota	1 285
celkem	<hr/> 1 300

Čípková hmota se roztaví ve skleněné nebo ocelové nádobě, důkladně promíchá a ochladí na 45 °C. Pak se přidá jemně práškováná aktivní látka a míchá se až do úplné disperze. Směs se nalije do čípkových forem vhodné velikosti, nechá zchladnout, čípky se pak odstraní z forem a jednotlivě zabalí do voskového papíru nebo kovové folie.

11.05.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

R¹

je C₆₋₁₀ cykloalkyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo -C(O)Nižším alkylem, dekahydronaftalen-1-yl, dekahydronaftalen-2-yl, indan-1-yl nebo indan-2-yl, případně substituovaný nižším alkylem, dekahydroazulen-2-yl, bicyklo[5,2,0]dec-9-yl, acenaften-1-yl, 2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl nebo oktahydroinden-1-yl,

R²

je vodík, nižší alkyl, =O nebo fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, halogenem nebo alkoxy,

A

je cyklohexyl nebo fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, halogenem nebo alkoxy,

X

je -CH(OH)-, -C(O)-, -CHR³-, -CR³=, -O-, -S-, -CH(COOR⁴)- nebo -C(COOR⁴)= ,

Y

je -CH₂-, -CH=, -CH(COO⁴)-, -C(COOR⁴)= nebo -C(CN)-,

R^3 je vodík nebo nižší alkoxy,

R^4 je nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl nebo benzyl a

buď a nebo b je případně další vazba,

racemické směsi a jejich odpovídající enantiomery a jejich farmaceuticky akceptovatelné adiační soli s kyslinami.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 je C_{6-10} cykloalkyl, případně substituovaný nižším alkylem, R^2 je vodík, X je $-CH(OH)-$, $-C(O)-$ nebo $-CHOCH_3$ a Y je $-CH_2-$.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kterými jsou

(RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro
[4,5]dekan-4-ol,

(R-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-
dekan-4-ol,

(S-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-
dekan-4-ol,

8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]-
dekan-4-on,

(RS)-8-(cis-4-isopropylcyklohexyl)-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diaza-
spiro[4,5]dekan nebo

(RS)-8-cyklononyl-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol.

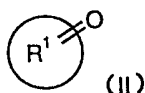
4. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 je dekahydronaftalen-2-yl, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl, 4-methylindan-2-yl, oktahydroinden-2-yl a dekahydroazulen-2-yl, R^2 je vodík, X je $-CH(OH)-$ nebo $CHOCH_3$ a Y je $-CH_2-$.

5. Sloučeniny podle nároku 4, kterými jsou
- (RS)- a (SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydronaftalen-2-yl]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,
- 8-(dekahydronaftalen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,
- 8-(2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-fenalen-1-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,
- (RS)- a (SR)-8-[(RS)-(4-methylindan-2-yl)]-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol,
- 8-(dekahydroazulen-2-yl)-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-4-ol nebo
- 3-(oktahydroinden-2-yl-4-methoxy-1-fenyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan (směs diastereoisomerů).

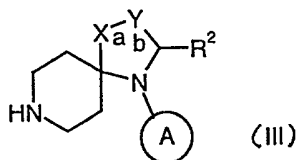
6. Léčivo obsahující alespoň jednu sloučeninu nárokovanou v kterémkoli z nároků 1 až 7 a farmaceuticky akceptovatelné excipienty.

7. Léčivo podle nároku 8 pro léčení nemocí vztahených k orfanin FQ (OFQ) receptoru, které zahrnují psychiatrické, neurologické a fyziologické poruchy jako je úzkost, stresové poruchy, deprese, trauma, ztráta paměti vlivem Alzheimerovy nemoci, nebo jiné demence, epilepsii a křeče, akutní a/nebo chronické stavy bolesti a symptomy odebrání návykových drog, řízení vodní rovnováhy, exkrece Na^+ , poruchy arteriálního krevního tlaku a metabolické poruchy jako je obezita.

8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 vyznačený tím, že se redukčně aminuje sloučenina vzorce II



sloučeninou vzorce III



kde R^1 , R^2 , a, b, \textcircled{A} , X a Y mají významy uvedené v nároku, a, když je třeba,

převeďte se racemická směs na své enantiomerní složky, čímž se získají opticky čisté sloučeniny a/nebo získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky akceptovatelné adiční soli s kyselinou.

9. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kdykoli připravené způsobem nárokovaným v nároku 8 nebo ekvivalentním způsobem.

10. Použití sloučenin nárokovaných v kterémkoli z nároků 1 až 7 pro léčení nemocí vztažených k orfanin FQ (OFQ) receptoru, které zahrnují psychiatrické, neurologické a fyziologické poruchy jako je úzkost a stresové poruchy, deprese, trauma, ztráta paměti vlivem Alzheimerovy choroby nebo jiné demence, epilepsie a křeče, akutní a/nebo chronické stavy bolesti, symptomy odebrání návykových drog, řízení vodní rovnováhy, exkrece Na^+ , poruch arteriálního krevního tlaku a metabolické poruchy jako je obezita,

nebo pro výrobu léčiva užitečného při léčení nemocí.

Zastupuje: ~~JUDr. Ing. Milan Hořejš~~