

(19) C2 (11) 72632 (13) UA

(98) АПП "Веполь", вул. Герцена, буд. 17-25, офіс 1, м. Київ, 04050

(85) 2003-01-27

(74) Маслоva Тетяна Михайлівна, (UA)

(45) [2005-03-15]

(43) [2003-04-15]

(24) 2005-03-15

(22) 2001-06-25

(12) null

(21) 2003010718

(46) 2005-03-15

(86) 2001-06-25 PCT/ES01/00252

(30) P 200001661 2000-06-27 ES

(54) КАРБАМАТИ, ПОХІДНІ ВІД АРИЛАЛКІЛАМІНІВ КАРБАМАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ОТ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ CARBAMATES, DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

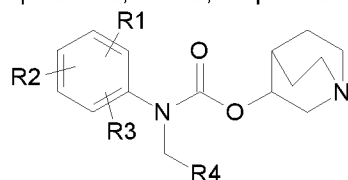
(56) EP 801067, 15.10.97 2 EP 747355, 11.12.96 2 US 3287471, 22.11.66 2

(71)

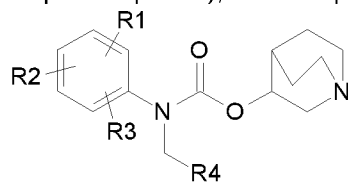
(72) ES Фарреронс Галлемі Карлес ES Фарреронс Галлемі Карлес ES Farrerons Galleми Carles ES Катена Руїс Хуан Лоренцо ES Катена Руїс Хуан Лоренцо ES Catena Ruiz Juan Lorenzo ES Фернандес Серрат Анна ES Фернандес Серрат Анна ES Фернандес Серрат Анна ES Мікель Боно Ігнасіо Хосе ES Мікель Боно Ігнасіо Хосе ES Мікель Боно Ігнасіо Хосе ES Балса Лопез Долорс ES Балса Лопез Долорс ES Balsa Lopez Dolores ES Бонілла Наварро Хосе Ігнасіо ES Бонілла Наварро Хосе Ігнасіо ES Бонілла Наварро Хосе Ігнасіо ES Лагунас Арнал Кармен ES Лагунас Арнал Кармен ES Lagunas Arnal Carmen ES Салседо Рока Кароліна ES Салседо Рока Кароліна ES Salcedo Roca Carolina ES Фернандес Гарсія Андрес ES Фернандес Гарсія Андрес ES Фернандес Гарсія Андрес

(73) ES ЛАБОРАТОРИОС С.А.Л.В.А.Т., С.А. ES ЛАБОРАТОРИОС С.А.Л.В.А.Т., С.А ES LABORATORIOS S.A.L.V. A.T., S.A.

Изобретение касается карбаматов с общей структурной формулой (1), в которой R1, R2, R3 является H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-алкилтио, (C₁-C₄)-алкоксил, (C₁-C₄)-алкоксил, замещенный одним или несколькими радикалами F, карбамоиламин, (C₁-C₄)-алкил и (C₁-C₄)-алкил, замещенный одним или несколькими радикалами F, OH или; R4 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкиловый или циклоариловый радикал (гетероалкиловый радикал или нет). Амин хинуклидинового кольца может также формировать четвертичные аммониевые соли или находиться в окисленном состоянии - (N-окисел). Карбаматы (1) являются антагонистами мускаринового рецептора M₃ и выборочно рецептора M₂. Следовательно, они могут быть использованы для лечения недержания мочи (в частности через нестабильное состояние мочевого пузыря), синдрома легко возбудимого кишечника, заболеваний дыхательных путей (в частности хронического обструктивного легочного заболевания, хронических бронхитов, астмы, эмфиземы и ринитов), а также при оперативном офтальмологическом вмешательстве.



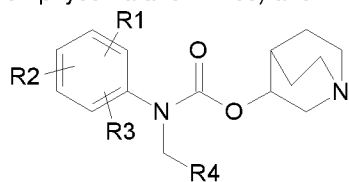
Винахід стосується карбаматів з загальною структурною формулою (1), у якій R1, R2, R3 є H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-алкілтіо, (C₁-C₄)-алкоксил, (C₁-C₄)-алкоксил, заміщений одним або кількома радикалами F, карбамоїламін, (C₁-C₄)-алкіл і (C₁-C₄)-алкіл, заміщений одним або кількома радикалами F, чи OH; R4 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіловий чи циклоарильовий радикал (гетероалкіловий радикал або ні). Амін хінуклідинового кільця може також формувати четвертинні амонієві солі або перебувати в окисненому стані - (N-окисел). Карбамати (1) є антагоністами мускаринового рецептора M₃ і вибірково рецептора M₂. Отже, вони можуть бути використані для лікування нетримання сечі (зокрема через нестабільний стан сечового міхура), синдрому легко збудливого кишечника, захворювань дихальних шляхів (зокрема хронічного обструктивного легеневого захворювання, хронічних бронхітів, астми, емфіземи і ринітів), а також при оперативному офтальмологічному втручанні.



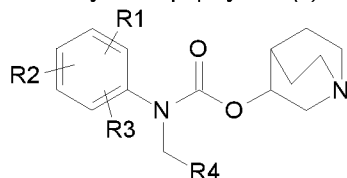
The invention relates to carbamates having general structure (G), wherein:

R1, R2 and R3 are H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alkylthio, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxy substituted by one or several F radicals, carbamoylamine, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyl substituted by one or several F or OH radicals; R4 represents a substituted or non-substituted cycloalkyl or cycloaryl radical (a heteroalkyl radical or not). The

amine of the quinuclidine ring can also be forming quaternary ammonium salts or in an oxidized state (N-oxide). Carbamates (I) are antagonists of the M₃ muscarinic receptor, and selectively, the M₂ receptor. Hence, they can be used in the treatment of urinary incontinence (particularly due to bladder instability), irritable bowel syndrome, diseases of the respiratory tract (particularly chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, emphysema and rhinitis) and in ophthalmologic operations.



1. Сполука за формулою (1)



у якій R1, R2, R3 є однаковими чи різними радикалами, приєднаними до бензойного кільця у будь-якій з можливих їхніх позицій, при цьому вони вибрані з групи, що складається з H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C1-C4)-алкілтію, (C1-C4)-алкоксилу, (C1-C4)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F, карбамойламіну, (C1-C4)-алкілу і (C1-C4)-алкілу, заміщеного одним або кількома F, чи OH; як альтернатива, або R1 і R2, або R2 і R3 можуть формувати бірадикал, вибраний з групи, що складається з -CH₂-CH₂-CH₂- і -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; причому

R4 є радикалом, вибраним з групи, що складається з циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, 2-, 3-тієнілу, 2-, 3-фурилу, 2-, 3-, 4-піридилу, 1-, 2-нафтилу, 1-, 2-бензодіоксоланілу, фенілу і фенілу, заміщеного одним або кількома замісниками, вибраними з групи, що складається з OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, карбамойламіну, гідроксикарбонілу, (C1-C4)-алкоксикарбонілу, (C1-C4)-алкілтію, (C1-C4)-алкілу, (C1-C4)-алкоксилу, (C1-C4)-алкілу, заміщеного одним або кількома F, чи OH і (C1-C4)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F; а також їхні фармацевтично прийнятні солі (C1-C4)-алкіламонію по хінуклідил-азоту і їхні N-окисли по хінуклідил-азоту; а також стереоізомери, суміші стереоізомерів, їхні фармацевтично прийнятні солі і їхні фармацевтично прийнятні сольвати.

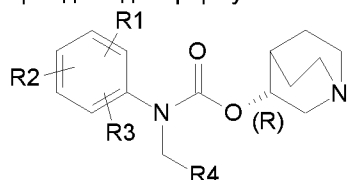
2. Сполука за п. 1, у якій як R4 використаний феніл чи феніл, заміщений одним або кількома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що складається з OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, карбамойламіну, гідроксикарбонілу, (C1-C4)-алкоксикарбонілу, (C1-C4)-алкілтію, (C1-C4)-алкілу, (C1-C4)-алкоксилу, (C1-C4)-алкілу, заміщеного одним або кількома F або OH і (C1-C4)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F.

3. Сполука за п. 1, у якій R4 є радикалом, вибраним з групи, що складається з циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, 2-, 3-тієнілу, 2-, 3-фурилу, 2-, 3-, 4-піридилу, 1-, 2-нафтилу, 1-, 2-бензодіоксоланілу і 1-, 2-бензодіоксанілу.

4. Сполука за пп. 1-3, у якій азот хінуклідинового кільця формує фармацевтично прийнятну сіль (C1-C4)-алкіламонію.

5. Сполука за пп. 1-3, у якій азот хінуклідинового кільця формує N-окисел.

6. Сполука за пп. 1-5, у якій стереоцентром, що відповідає трьом позиціям в хінуклідиновому кільці, є (R), що відповідає формулі:



7. Сполука за пп. 1-6, яка призначена для виготовлення ліків для лікування нетримання сечі.

8. Сполука за п. 7, яка призначена для виготовлення ліків для лікування нетримання сечі, що викликане нестійким станом сечового міхура.

9. Сполука за пп. 1-6, яка призначена для виготовлення ліків для лікування синдрому легко збудливого кишечника.

10. Сполука за пп. 1-6, яка призначена для виготовлення ліків для лікування респіраторного захворювання.

11. Сполука за п. 10, яка призначена для виготовлення ліків для лікування захворювань, що входить до складу групи захворювань, що включає хронічне обструктивне легеневе захворювання, хронічні бронхіти, астму, емфізему і риніти.

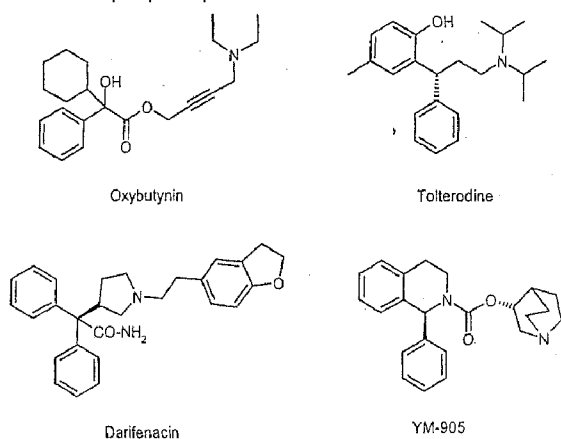
12. Сполука за пп. 1-6, яка призначена для виготовлення ліків для введення пацієнту при оперативному лікуванні ураження ока.

Даний винахід стосується нових сполук типу хінуцидил N-феніл-N-алкілкарбамату, що діють як препарати, що нейтралізують активність мускаринового рецептора (рецептора мускаринізму), способу приготування таких сполук та способу їх використання для профілактики і лікування захворювань, що належать до дихальних шляхів, травного тракту, сечової системи.

Відомо, що сполуки, які справляють нейтралізуючу дію на мускариновий рецептор (рецептор мускаринізму), викликають бронхолітичний стан, пригнічення моторики шлунково-кишкового тракту, зниження шлункової секреції (зниження інтенсивності виділення шлункового соку), ксеростомію (сухість у роті), мідріаз (розширення зіниці), тахікардію, а також пригнічення стисливості (функції скорочення) сечового міхура.

За період з 1983 по 1993 рік безперервно робилися спроби розширити діапазон і вдосконалити фармакологічні властивості засобів, що впливають на мускариновий рецептор (рецептор мускаринізму). Протягом цього періоду були клоновані з одержанням експресією загалом п'ять людських генів, що кодують підтипи мускаринового рецептора (рецептора мускаринізму) (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5), які кодували п'ять функціональних рецепторів (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5). Хоча рецептор M_5 ще не цілком охарактеризований, він вже сприймається як функціональний рецептор, відповідно до норм NC-IUPHAR (M. P. Caulfield et al; Pharmacol. Rev. 1998,50,279-290).

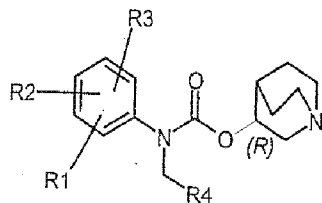
Рецептор M_1 є постсинаптичним нейронним рецептором, що локалізується, в основному, у мозку і периферійних парасимпатичних залозах. У гладкому серцевому м'язі знаходиться основна популяція рецепторів M_2 . Рецептор M_3 , переважно, локалізується в залозистих екзокринних тканинах, наприклад, у слинних залозах. Рецептор M_4 , в основному, є присутнім, переважно, у корі головного мозку, у смугастому тілі і деяких периферійних зонах у спеціальних видів. У гладкому м'язі кишечника, сечовому міхурі і бронхах співіснують рецептори M_2 і M_3 . Проте функціональна інформація, одержувана традиційним шляхом, вказує на те, що рецептор M_3 відповідальний за скорочувальну дію ендогенних нейротрансмітерів в останніх трьох видах тканин. Таким чином, значний інтерес викликає вирішення технічної задачі, що полягає в одержанні препаратів, вибірково нейтралізуючих дію рецептора M_3 , щоб уникнути несприятливого його впливу внаслідок екранування інших мускаринових рецепторів. У даний час оксибутинін (Nippon Shinyaku) і толтеродин (Pharmacia), нарівні з іншими речовинами, є в наявності на комерційному ринку, причому обидва виявляють понижено вибірну чутливість до рецепторів M_2 , M_3 . Однак дерифенацин (Pfizer) і YM-905 (Yamanouchi), обидва в стадії розвитку, виявляють нейтралізуючу дію щодо рецептора M_3 без будь-якого значного афінітету стосовно рецептора M_2 .



Існує декілька патентних заявок, розкриваючих сполуки з карбамідними структурами, що виявляють властивості, які вибірково нейтралізують рецептор M_3 : JP04/95071-A, WO95/06635-A, EP747355-A, EP801067-A. Усі перелічені документи описують карбамати, відмінні від тих, які розкриті у даному винаході, і тільки один з них описує сполуку, яка є найбільш близькою за структурою до сполуки за даним винаходом.

З викладеного вище зрозуміло, чому такий великий інтерес викликають нові терапевтичні засоби, що виявляють властивості, вибірково нейтралізуючі рецептор M_3 .

Суть даного винаходу полягає у створенні нових карбаматів з основною формулою (1)



(I)

і стереоізомерів, сумішей стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятних сольватів, у яких R1, R2, R3 є радикалами, незалежно один від одного обраними з групи, що складається з H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, карбамоїламіну, (C₁-C₄)-алкілію, (C₁-C₄)-алкоксилу, (C₁-C₄)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F, (C₁-C₄)-алкілю і (C₁-C₄)-алкілю, заміщеного одним або кількома F або OH; як альтернатива, або R1 і R2, або R2 і R3 можуть формувати бірадикал, обраний з групи, що складається з -CH₂-CH₂-CH₂- і -CH₂-CH₂-CH₂-.

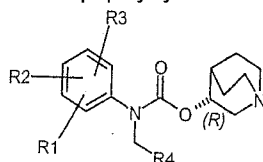
У сполуках за формулою (1) R4 є радикалом, обраним з групи, що складається з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, бцикло[2.2.1]гептанілу, 2-, 3-тієнілу,

2-, 3-фурилу, 2-, 3-, 4-піридилу, 1-, 2-нафтилу, 1-, 2-бензодіоксоланілу, 1-, 2-бензодіоксанілу, фенілу і фенілу, заміщеного одним або кількома замісниками, обраними з групи, що складається з OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, карбамоїламіну, гідроксикарбонілу, (C₁-C₄)-алкоксикарбонілу, (C₁-C₄)-алкілтію, (C₁-C₄)-алкілу, (C₁-C₄)-алкоксилу, (C₁-C₄)-алкілу, заміщеного одним або кількома F чи OH, і (C₁-C₄)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F.

В одному з прикладів здійснення як R₄ використаний феніл або феніл, заміщений одним чи кількома замісниками, обраними з групи, що складається з OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, карбамоїламіну, гідроксикарбонілу, (C₁-C₄)-алкоксикарбонілу, (C₁-C₄)-алкілтію, (C₁-C₄)-алкілу, (C₁-C₄)-алкоксилу, (C₁-C₄)-алкілу, заміщеного одним або кількома F чи OH і (C₁-C₄)-алкоксилу, заміщеного одним або кількома F. Ще в одному з прикладів здійснення R₄ є радикалом, обраним з групи, що складається з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, 2-, 3-тієнілу, 2-, 3-фурилу, 2-, 3-, 4-піридилу, 1-, 2-нафтилу, 1-, 2-бензодіоксоланілу і 1-, 2-бензодіоксанілу.

Атом азоту хінуклідинового кільця може бути в окисненому стані (N-окисел) чи у вигляді фармацевтично прийнятної четвертинної алкіламонієвої солі, у якій алкіловий ланцюг, від 1 до 4 атомів вуглецю, може бути лінійним або розгалуженим.

Найбільш прийнятними є сполуки за формулою (1), у яких вуглець 3 хінуклідинового кільця є (R), що мають формулу:



У тих випадках, коли сполуки за формулою (1) мають асиметричний вуглець, їхні рацемічні суміші можуть бути розчинені у їхніх дзеркальних ізомерах (енантиомерах) із застосуванням традиційних способів, наприклад, методом хроматографічного поділу з хіральною стаціонарною фазою або шляхом фракціонованої кристалізації їхніх діастерезомеричних солей. Останні можуть бути приготовлені в результаті реакції з енантіоморфно-чистими кислотами. Хіральні сполуки за формулою (1) можуть бути також отримані в результаті енантіоселективного синтезу за допомогою хіральних попередників.

Даний винахід стосується також фізіологічно прийнятних солей карбаматів за основною структурною формулою (1), зокрема солей добавок (адитивних солей) з мінеральними кислотами, наприклад, хлористоводневою, бромноватоводневою, азотною, сірчаною, фосфорною кислотами, а також з органічними кислотами, наприклад, щавлевою, бурштиною, фумаровою, винною, малеїною кислотами.

Даний винахід стосується також N-окислів карбаматів за основною структурною формулою (1) і четвертинних (C₁-C₄)-алкіламонієвих солей таких карбаматів з фармацевтично прийнятними аніонами.

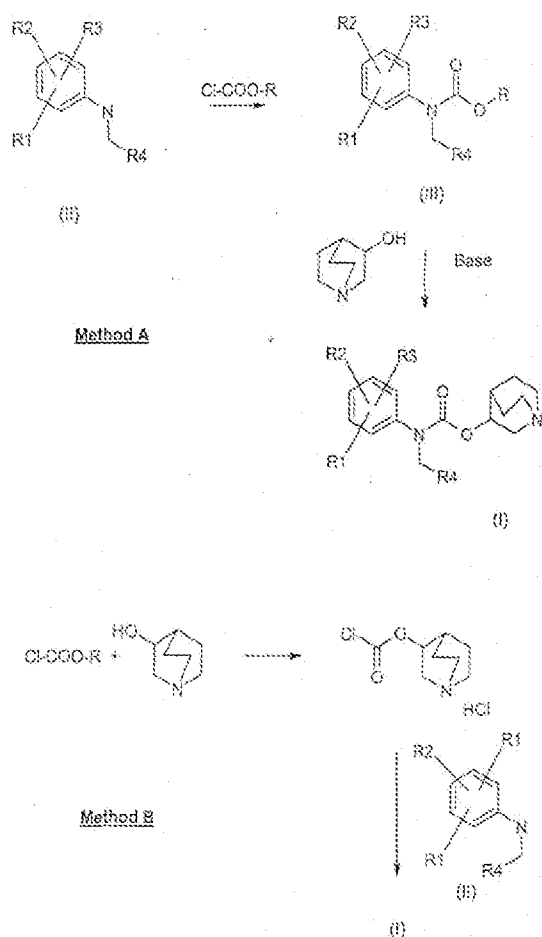
Сполуки за основною структурною формулою (1) можуть бути приготовлені двома основними способами (а саме А і В), поданими на схемі. Вихідні арилалкіламіни (II) відомі на комерційному ринку або можуть бути отримані відомими способами, наприклад, алкілюванням анілінів, відновним амінуванням чи відновленням анілідів.

У відповідності зі способом А, ацилювання арилалкіламіну (II) за допомогою хлороформату (наприклад, метилхлороформату, етилхлороформату чи 4-нітрофенілхлороформату) в інертному розчиннику (наприклад, у диметилформаміді, CH₂Cl₂, 1,2-дихлоретані, тетрагідрофурані або толуолі) здійснюється спочатку при температурі від 0°C до температури флегми розчинника. У деяких випадках доцільно проводити реакцію, використовуючи відповідний хлороформат як розчинник або використовуючи основу як третинний амін чи карбонат калію. Потім алкоксилова складова вводиться в результаті реакції трансетерифікації між проміжною ланкою (проміжним продуктом) карбамату (III) і 3-хінуклідолом, використовуючи основу, наприклад, натрієвий метал, гідрид натрію чи метоксид натрію. Реакція може проводитися при температурі, від 20°C до температури флегми використаного розчинника.

У відповідності зі способом В, 3-хінуклідол спочатку вступає в реакцію з хлороформатом (наприклад, трихлорометилхлороформатом) в інертному розчиннику (наприклад, диметилформаміді, CH₂Cl₂, 1,2-дихлоретані) при температурі флегми розчинника для одержання відповідного хлоргідрату хлороформату хінуклідолу. Потім арилалкіламін (II) алкілюють хлороформатом хінуклідолу. Реакцію здійснюють в інертному розчиннику (наприклад, у диметилформаміді, CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-дихлоретані) при температурі від 20°C до температури флегми розчинника.

Як показують dodani, до матеріалів заявки об'єднані дослідження людського мускаринового рецептора, сполуками за даним винаходом є речовини, що нейтралізують дію рецептора M₃ вибірково, у порівнянні з відношенням до рецептора M₂. З цією метою вони можуть бути використані для лікування нетримання сечі (зокрема викликаного нестійким станом сечового міхура), синдрому легко збудливого кишечника, а також респіраторних захворювань (зокрема хронічного обструктивного (закупорювального) легеневого захворювання, хронічних бронхітів, астми, емфіземи і ринітів), а також при офтальмологічних втручаннях для лікування ураження ока.

Таким чином, ще одним аспектом даного винаходу є використання карбаматів за формулою (1) для приготування ліків для лікування наступних захворювань: нетримання сечі, зокрема викликаного нестійким станом сечового міхура, синдрому легко збудливого кишечника, респіраторних захворювань, зокрема хронічного обструктивного (закупорювального) легеневого захворювання, хронічних бронхітів, астми, емфіземи і ринітів. Крім того, їх використання при приготуванні ліків для офтальмологічного втручання з метою лікування запального ураження ока також входить в обсяг захисту за даним винаходом.



Дослідження на зв'язування людських мускаринових рецепторів M_2 і M_3

Наводимо дослідження, що демонструють пригнічувальну дію сполук за формулою (1) на рецептор M_3 , а також їхню вибірковість у порівнянні з відношенням до рецептора M_2 .

Перераховано результати, отримані для клонованих людських мускаринових рецепторів M_2 , M_3 , і описана використана при цьому методика проведення досліджень.

Були використані мембрани з клітин CHO-K1, розсічені людськими рецепторами M_2 або M_3 (Receptor Biology). Підсумковою експериментальною процедурою для обох рецепторів стало наступне: мембрани (15-20 μ г) були інкубовані з $[^3H]$ -NMS (0,3-0,5 нМ) протягом 60 хв при 25°C за присутності або за відсутності препаратів, що приглушують дію рецепторів. Інкубацію виконували в полістиролових мікропланшетах з 96 лунками з загальним інкубаційним обсягом 0,2 мл PBS pH 7,4. У паралельних дослідженнях за присутності атропіну (5 μ М) не було виявлено специфічного зв'язування. Зразки фільтрували через склотканину типу GF/C, попередньо інкубували PEI 0,3%. Фільтри промивали 3-4 рази 50 мМ Tris-HCl, 0,9% NaCl, pH 7,4 при 4°C та висушували при 50°C протягом 45 хв. Радіоактивність на фільтрі визначалася методом підрахунку (імпульсів) у рідкій фазі.

Для розрахунку постійної інгібування (K_i) були проаналізовані криві зміщення методом нелінійної регресії (GraphPad Prism). Постійна дисоціації (K_d) $[^3H]$ -NMS для кожного рецептора була отримана за допомогою кривих насичення, отриманих при тих самих режимах, при яких ставилися експерименти на речовинах, що приглушують рецептори. Отримані результати, подані у вигляді середнього значення результатів двох самостійних експериментів, причому кожний з них дублювався, внесені в таблицю, наведену нижче. Відношення M_2/M_3 , що перевищують 1, вказують на селективну активність препарату, що приглушує активність рецептора M_3 .

Винахід може бути продемонстрований наступними не обмежувачими обсяг захисту прикладами його здійснення.

Посередник 1: (R)-3-хінуклідилхлороформат, хлоргидрат

До розчину 8,7 мл (74,8 ммол.) трихлорметилхлороформату в 240 мл дихлорметану по краплях додавали розчин 4,75 г (37,4 ммол.) (R)-3-хінуклідолу в 240 мл дихлорметану при температурі 0°C в інертній атмосфері та при безперервному перемішуванні. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, а розчинник відганяли при пониженому тиску для одержання 8,46 г (37,4 ммол.) білої твердої речовини, що відповідає сполуці, зазначеній у назві. IR (нерозчинний осад) (KBr, cm^{-1}): 3380, 2650-2500, 1776.

Приклад 1: 3-хінуклідил N-бензил-N-фенілкарбамат, хлоргидрат

Спосіб А

До розчину 5,1 г (20 ммол) N-бензил-N-фенілкарбамату (Dannley, L. J. Jrg. Chem., 1957. 22, 268) і 7,63 г (60 ммол) 3-хінуклідолу у 120 мл толуолу додавали 800 мг (20 ммол) гідриду натрію (60% дисперсія в маслі (нафті)), суміш кип'ятили протягом трьох годин. Протягом всього цього часу толуол повинен був заміщати дистильований (що відганяється) обсяг. Первинному продукту, отриманому в результаті реакції, давали

можливість охолонути, потім його розбавляли толуолом (250мл), промивали водою і висушували в атмосфері безводного сульфату натрію. Після цього розчинник відганяли під пониженим тиском. Одержане масло (нафту) обробляли при кімнатній температурі етанолом, насиченим хлористим воднем, розчинник відганяли, а одержаний твердий продукт білого кольору поділяли на фракції сумішшю з пропорційним складом 1:1 етилацетату/простого діетилового ефіру з метою одержання 230мг (0,6ммол.) твердого білого продукту, що відповідає сполуці, зазначеній у назві (точка плавлення: 54°C).

Спосіб В

До суспензії, приготовленої з 750мг (2,58ммол) хлорідрату 3-хінуклідилхлорформату у 20мл 1,2-дихлоретану додавали по краплях розчин 395мг (2,15ммол) N-фенілбензиламіну у 5мл 1,2-дихлоретану. Після завершення операції додавання суміш зрошували протягом трьох годин. Одержаному в результаті реакції первинному продукту давали можливість охолонути, а розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (елюент: хлороформ-метанол 10:1) з одержанням 720мг (1,95ммол) гідроскопічної піни, що відповідає сполуці, зазначеній у назві. IR(нерозчинний осад) (KBr, cm^{-1}): 3400-3200, 2700-2300, 1700. cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , часток на млн.): 12,30 (1H, s), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, s), 1,92 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Приклад 2: (R)-3-хінуклідил N-бензил-N-фенілкарбамат, хлорідрат

Сполуку, зазначену у даному пункті, одержували у відповідності зі способом, описаним у прикладі 1 (спосіб А), починаючи з 390мг (1,5ммол) етил N-бензил-N-фенілкарбамату, 587мг (4,6ммол) (R)-3-хінуклідолу і 61мг (1,5ммол) гідриду натрію. Одержаний осад був очищений методом колонкової хроматографії (елюент: хлороформ: метанол 5:1), виділене масло (нафту) обробляли при кімнатній температурі етанолом, насиченим хлористим воднем, а розчинник відганяли. Після цього одержаний твердий продукт білого кольору поділяли на фракції простим діетиловим ефіром і висушували при пониженому тиску при 40°C з метою одержання 310мг (0,8ммол) твердого білого продукту, що відповідає названому хлорідрату. Точка плавлення: 50°C. $[\alpha]_D^{25}$: -26,5 ($c=1,0$; H_2O) IR(нерозчинний осад) (KBr, cm^{-1}): 2700-2300, 1700. $^1\text{H-RMN}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , часток на млн.): 12,30 (1H, s), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,35 (1H, s), 1,99 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Приклад 3: (R)-3-(N-бензил-N-фенілкарбамоїлокси)-1-метилхінуклідиніум йодид

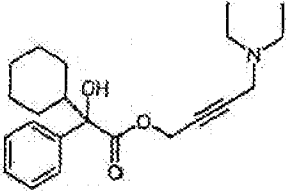
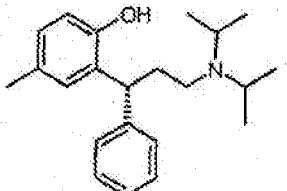
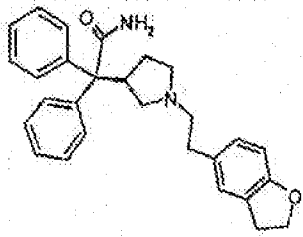
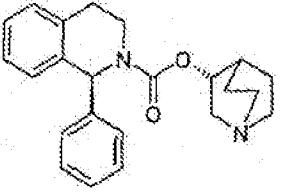
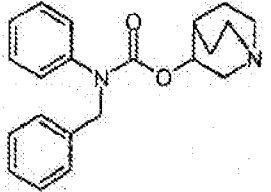
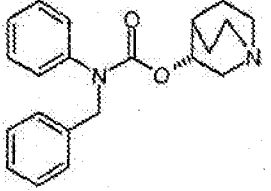
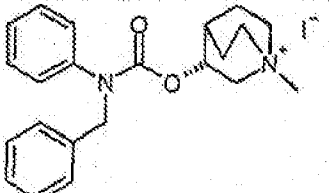
Розчин 300мг (0,89ммол) N-бензил-N-фенілкарбамату (R)-3-хінуклідилу (приклад 2) і 60 μl метилйодиду (0,98ммол) у 9мл ацетону зрошували протягом 2 годин. Первинному необробленому продукту реакції давали можливість охолонути при кімнатній температурі, а розчинник відганяли при пониженому тиску. Одержаний твердий продукт подрібнювали за допомогою простого діетилового ефіру і висушували в умовах вакууму при температурі 40°C з метою одержання 480мг (0,89ммол) гідроскопічної твердої речовини білого кольору, що відповідає сполуці, зазначеній у назві прикладу. IR(нерозчинний осад) (плівка, cm^{-1}): 1690.

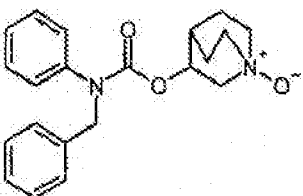
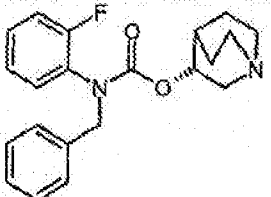
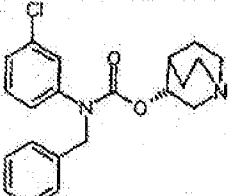
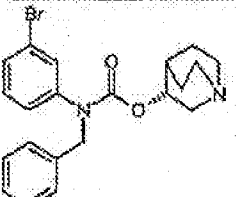
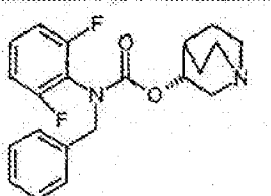
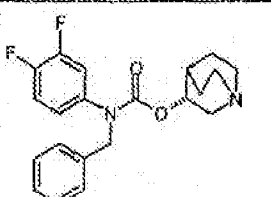
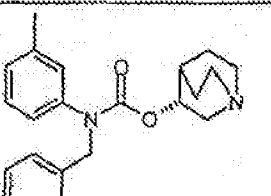
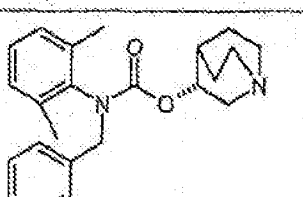
Приклад 4: N-феніл-N-бензил-3-хінуклідилкарбамат, N-окисел

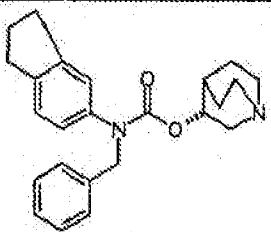
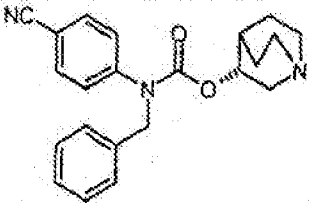
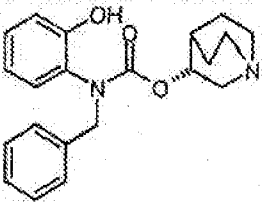
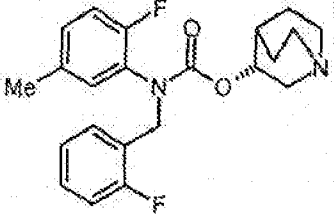
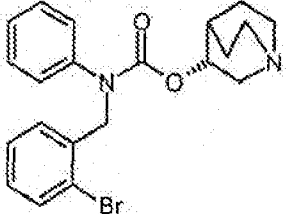
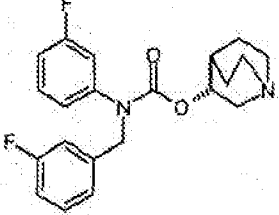
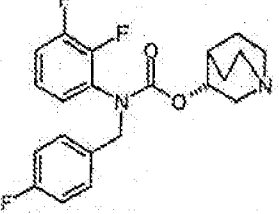
Суспензію 300мг (0,9ммол) N-феніл-N-бензил-3-хінуклідилкарбамату у 20мл дихлорметану і 95мг (1,1ммол) бікарбонату натрію охолоджували до 0°C, а потім додавали 567мг (1,1ммол) m-хлоропероксибензойної кислоти (70%). Реактивній суміші давали можливість охолонути до кімнатної температури при перемішуванні протягом години. Потім органічний шар промивали 5% розчином тіосульфату натрію, висушували в атмосфері безводного сульфату натрію і відфільтровували, а розчинник відганяли при пониженому тиску. Одержаний осад очищали методом колонкової хроматографії, використовуючи хлороформ:метанол 5:1 як елюент. Було одержано 289мг (0,82ммол) безбарвної маслянистої речовини, що відповідає зазначеній вище сполуці. IR(нерозчинний осад) (плівка, cm^{-1}): 1702.

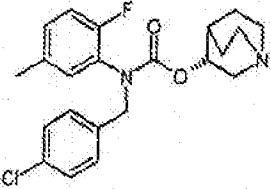
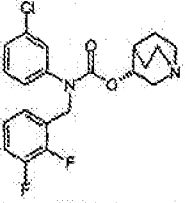
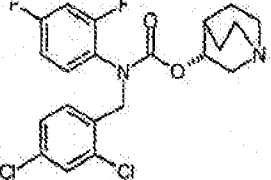
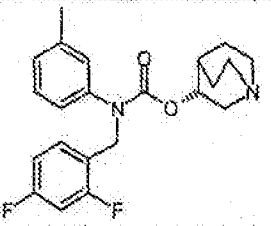
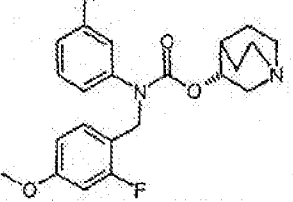
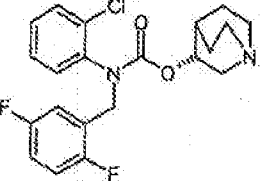
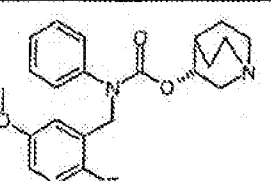
Наведена вище таблиця включає інші приклади речовин, які були приготовлені способом, аналогічним описаному вище, що очевидно для кожного фахівця, кваліфікованого в даній галузі техніки. Значення інтенсивності впливу речовин, що пригнічують активність людського M_3 (вираженої у вигляді афінної постійної (постійної зв'язування за спорідненістю) $K_i(\text{nM})$), показані в колонці M_3 .

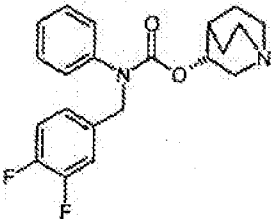
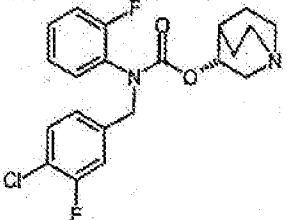
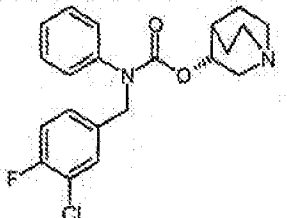
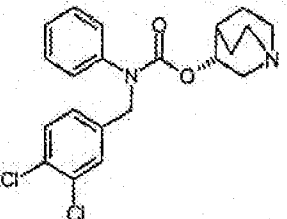
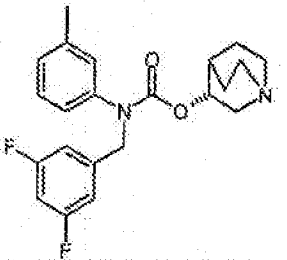
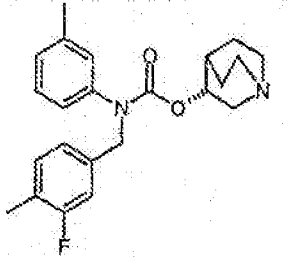
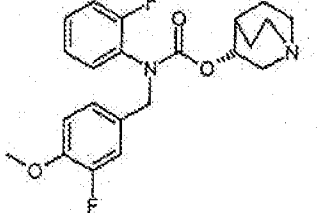
Відношення між спорідненістю рецепторів M_2 і M_3 показане в колонці M_2/M_3 , у якій значення, що перевищує 1, вказує на селективність стосовно рецептора M_3 .

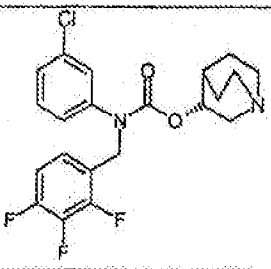
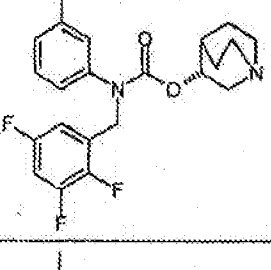
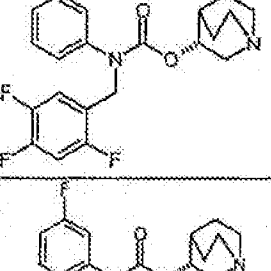
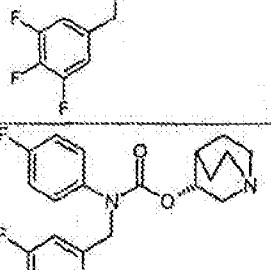
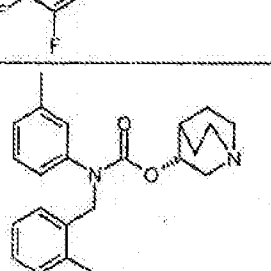
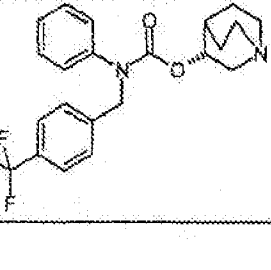
Ex.		M3	M2/M3	IR(cm ⁻¹)
ОКСИБУТИНІН		1.29	14	-
ТОЛТЕРОДІН		47.5	1	-
ДАРІФЕНАЦІН		2.23	28	-
YM-905		1.72	24	-
1		0.45	10	1700.0
2		0.31	5	1700.0
3		2.6	7	1690.9

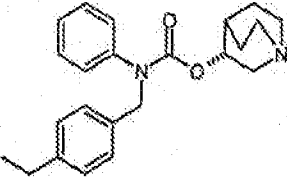
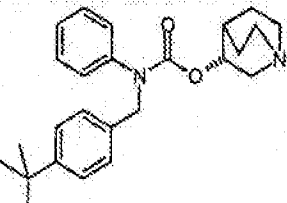
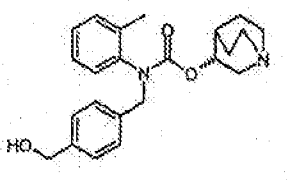
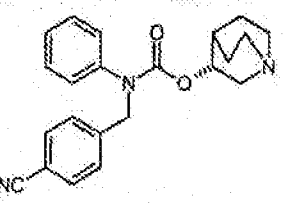
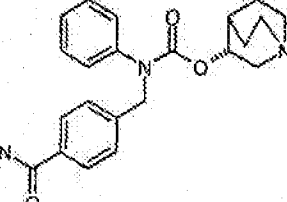
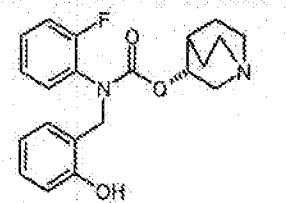
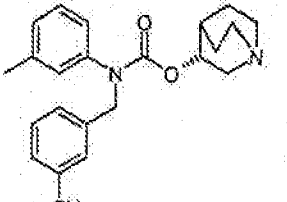
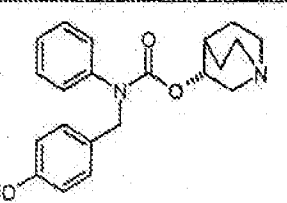
4		-	-	1702.3
5		0.047	47	1706.1
6		0.21	87	1704.1
7		2.05	19	-
8		0.2	11	1712.7
9		19.6	9	1713.6
10		0.14	44	1693.8
11		6.12	11	1697.7

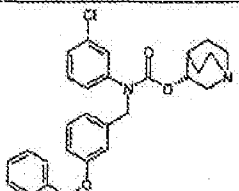
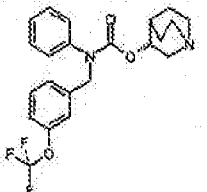
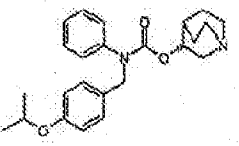
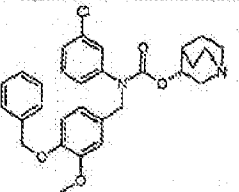
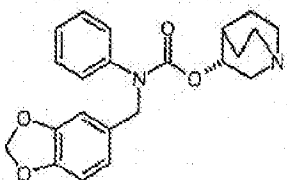
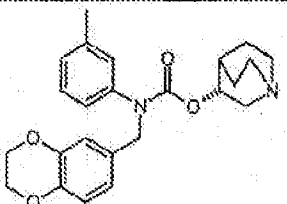
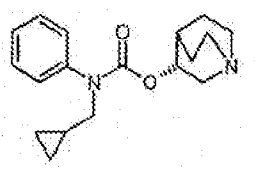
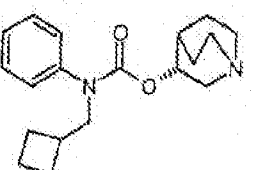
12		30.7	6	1687.9
13		4.31	17	1702.3 2229.8
14		0.31	21	1702.0 3460.5
15		0.53	21	1702.2
16		4.23	13	1712.0
17		0.054	196	1704.1
18		0.92	154	-

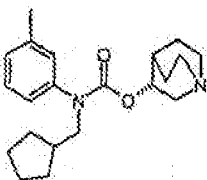
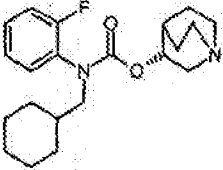
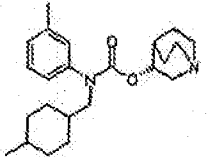
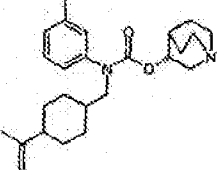
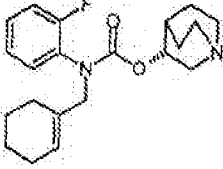
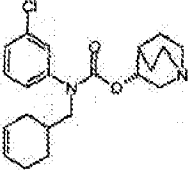
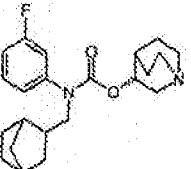
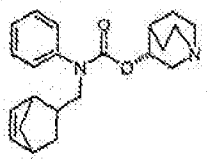
19		1.2	23	1707.6
20		0.33	149	1706.1
21		104.5	5	1714.0
22		0.51	21	1700.0
23		0.73	118	1694.1
24		0.48	33	1707.9
25		1.7	19	1693.6

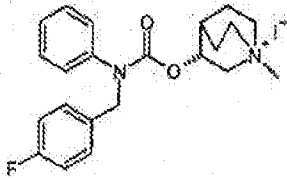
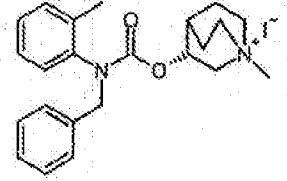
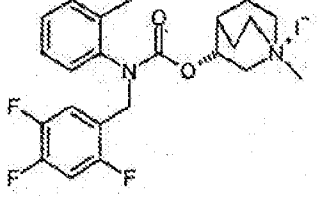
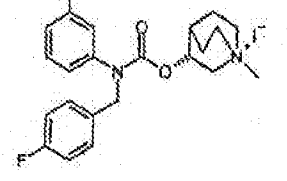
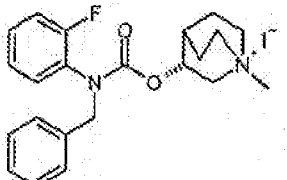
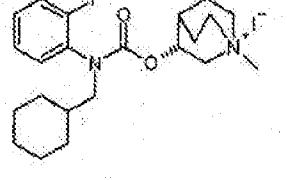
26		0.1	50	1697.8
27		0.37	92	1704.1
28		1.5	35	1693.6
29		1.4	50	1715.3
30		0.09	74	1694.1
31		0.32	52	1698.2
32		3.3	19	-

33		0.4	142	1701.3
34		0.3	90	1693.5
35		0.031	839	1699.7
36		0.04	545	1698.0
37		0.66	134	1703.8
38		0.23	40	1702.5
39		0.32	84	1701.8

40		0.066	92	1700.3
41		0.11	271	1701.9
42		1.17	38	1697.7 3360.0
43		0.9	31	1698.2 2226.0
44		7.7	6	-
45		0.18	37	1706.2 3000- 3400
46		0.15	33	1693.8 3420
47		5.7	33	1692.6 3270.3

48		0.43	24	1704.1
49		10.1	7	1701.5
50		0.84	26	1698.0
51		51.9	3	-
52		1.2	25	1708.4
53		1.25	26	1701.7
54		0.6	32	1696.0
55		0.35	110	1698.6

56		0.75	37	1693.6
57		0.025	300	1705.1
58		0.088	93	1704.1
59		0.77	90	-
60		0.02	48	1710.6
61		0.35	74	1704.5
62		0.22	115	1707.6
63		0.06	64	1696.3

64		3.6	30	-
65		14.3	13	1694.0
66		4.7	18	1702.5
67		3.8	19	1698.1
68		9.9	5	1706.9
69		14.1	8	1715.5