



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000041927, 04.04.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.10.2004

(30) Приоритет: 07.04.1999 DE 199 15 602.6

(46) Дата публикации: 15.10.2004

(72) Изобретатель:

Сандерманн Бернд, DE,
Хенниэс Хаген-Хайнрих, DE,
Коегель Бабетте-Ивонне, DE,
Бушманн Хельмут, DE

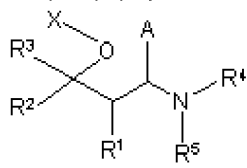
(73) Патентовладелец:

ГРЮНТАЛЬ ГМБХ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-АМИНО-3-АРИЛПРОПАН-1-ОЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Производные 3-амино-3-арилпропан-1-ола
общей формулы



где R¹ - R⁵, A и X имеют значение по п. 1,
которые обладают фармацевтической
активностью, а также способ их получения и
применение как анестезирующих,

противоаритмических, противорвотных,
ноотропных (нейротропных) средств и средств для
лечения сердечно-сосудистых заболеваний,
недержания мочи, диареи, зуда, алкогольной и
наркотической зависимости, зависимости от
лекарства или воспалений.

Официальный бюллетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2004, N 10, 15.10.2004. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** (11) **70 307** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07C 227/52, 219/24, A 61K**
31/235, 31/137, A 61P 29/00,
23/00, 17/00, 21/00, 25/00,
9/00, 1/00

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000041927, 04.04.2000
(24) Effective date for property rights: 15.10.2004
(30) Priority: 07.04.1999 DE 199 15 602.6
(46) Publication date: 15.10.2004

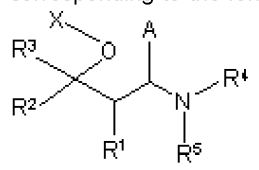
(72) Inventor:
Sandermann Bernd, DE,
Hannies Chagen-Cheinrich, DE,
Kojegel Babette-Yvonne, DE,
Buschmann Helmut, DE

(73) Proprietor:
GRUNENTHAL GMBH, DE

(54) 3-AMINO-3-ARYLPROPANE-1-OL DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND A
MEDICAMENT (VARIANTS)

(57) Abstract:

3-amino-3-arylpropan-1-ol compounds
corresponding to the formula I



in which R¹ to R⁵, A and X have the meanings
according to claim 1, and their preparation and
use as medicaments.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2004, N 10, 15.10.2004.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **70 307** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 227/52, 219/24, A 61K**
31/235, 31/137, A 61P 29/00,
23/00, 17/00, 21/00, 25/00,
9/00, 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000041927, 04.04.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.10.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 07.04.1999 DE 199 15 602.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.10.2004

(72) Винахідник(и):

Сандерманн Бернд , DE,
Хенніес Хаген-Хайнріх , DE,
Коєгель Бабетте-Івонне , DE,
Бушманн Хельмут , DE

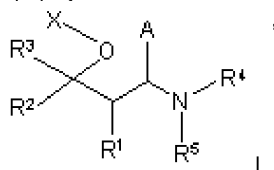
(73) Власник(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

(54) ПОХІДНІ 3-АМІНО-3-АРИЛПРОПАН-1-ОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

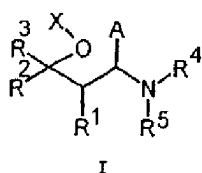
Похідні 3-аміно-3-арилпропан-1-олу загальної
формули



де R¹ - R⁵, A і X мають значення за п. 1, які
мають фармацевтичну активність, а також спосіб їх
одержання і застосування як анестезуючих,
протиаритмічних, протиблювотних, ноотропних
(нейротропних) засобів та засобів для лікування
кардіоваскулярних захворювань, нетримання сечі,
діареї, сверблячки, алкогольної та наркотичної
залежності, залежності від ліків або запалень.

Опис винаходу

Винахід відноситься до похідних 3-аміно-3-арилпропан-1-олу загальної формули I



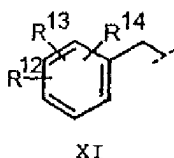
де

R^1, R^2 у кожному випадку незалежно один від одного означають C_{1-6} -алкіл, або R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_{2-6}$, яке може бути також бензо-злитим або феніл-заміщеним,

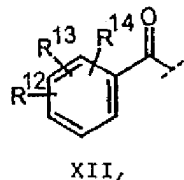
R^3 означає H або метил,

R^4, R^5 у кожному випадку незалежно один від одного означають C_{1-6} -алюл, C_{3-6} -циклоалкіл, феніл, бензил або фенетил, або R^4 і R^5 разом утворюють кільце $(CH_2)_{3-6}$ або $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

A означає арильний радикал, який може містити гетероатоми в кільцевій системі, і/або може бути заміщеним,



X означає заміщений бензил формули XI або заміщений бензоїл формули XII



де

$R^{12} - R^{14}$ у кожному випадку незалежно один від одного означають H, F, Cl, Br, CHF_2 , CF_3 , OR^{11} , SR^{11} , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -алкіл, феніл, CN, $COOR^{11}$ або NO_3 , де

R^{11} означає H, C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил або фенетил,

а також до їх діастереомерів або енантіомерів, у формі їх основ або солей з фізіологічно прийнятними кислотами, а також до їх отримання і застосування у якості ліків.

Лікування хронічних і нехронічних больових станів займає дуже важливе місце в медицині, оскільки біль є одним з основних клінічних симптомів. У цей час є насуцна потреба в нових засобах лікування болю, які б не були виключно опіодними, але мали високу ефективність. Така потреба у засобі лікування хронічних і нехронічних больових станів, зручному для пацієнта і гарантуючому селективну дію, тобто такому, що забезпечує успішне і задовільне для пацієнта усунення болю, зазначена у великій кількості наукових робіт в області прикладної аналгезії і фундаментальних досліджень в ноцицепції, опублікованих останнім часом.

Традиційні опіоїди, такі як морфін, вельми ефективні при лікуванні сильних і дуже сильних болів. Однак їх застосування обмежене через відомі побічні ефекти, такі як пригнічення дихання, блювота, седативний ефект, констатація, звикання, залежність і розвиток толерантності. Тому їх можна застосовувати протягом відносно тривалого часу або у відносно великих дозах тільки при дотриманні особливих запобіжних засобів, наприклад, встановлених спеціальними правилами видачі рецептів (Googman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Крім того, вони недостатньо ефективні при деяких больових станах, зокрема, невропатичному болю.

Задача, що лежить в основі даного винаходу, полягає у створенні нового структурного класу анальгетично активних речовин, придатних для лікування болю. Інші задачі винаходу полягають у створенні активних сполук, також придатних для застосування в якості місцевих анестезуючих і/або протиаритмічних і/або протиблювотних і/або ноотропних (нейротропних) засобів і/або для лікування кардіоваскулярних захворювань і/або недержання сечі і/або діареї і/або зуду і/або алкогольної і/або наркотичної залежності і/або залежності від ліків і/або запалень.

Було виявлено, що клас сполук загальної формули I відрізняється вираженою анальгезуючою дією. Крім того, сполуки загальної формули I показали очевидну спорідненість до ділянки зв'язування 2 натрієвого каналу (ВТХ-зв'язування) і до бензотіазепинової ділянки зв'язування кальцієвого каналу L-типу (ділтіазем-зв'язування). Тому клас сполук формули I також придатний для виготовлення місцевих анестезуючих і/або протиаритмічних і/або протиблювотних і/або ноотропних (нейротропних) засобів і/або виготовлення засобів для лікування кардіоваскулярних захворювань і/або недержання сечі і/або діареї і/або зуду і/або алкогольної

і/або наркотичної залежності і/або залежності від ліків і/або запалень.

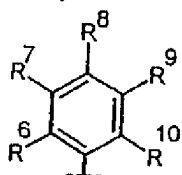
Таким чином, винахід відноситься до похідних 3-аміно-3-арилпропан-1-олу загальної формули I і до їх діастереомерів або енантіомерів, в формі їх основ або солей з фізіологічно прийнятними кислотами.

Переважаючими сполуками загальної формули I є такі, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_{2-6}$, яке може бути також бензо-злитим або феніл-заміщеним, а R^3 - R^5 , A і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_4$, яке може бути також бензо-злитим або феніл-заміщеним, а R^3 - R^5 , A і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^3 являє собою водень, а R^1 , R^2 , R^4 - R^5 , A і X мають значення, вказані для загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких A означає радикал із групи, що включає заміщений феніл формули XIII



XIII

де

R^6 - R^{10} у кожному випадку незалежно один від одного означають H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OR^{11} , OCF_3 , SR^{11} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -алкіл, феніл, CN, $COOR^{11}$ або NO_2 , або R^6 і R^7 або R^7 і R^8 разом утворюють кільце OCH_2O або кільце OCH_2CH_2O ,

R^{11} означає C_{1-6} алкіл, феніл, бензил або фенетіл,

або означає заміщений або незаміщений тіофен- радикал і фуран-радикал, а R^1 - R^5 і X мають значення за визначенням загальної формули I, або сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_{2-6}$, яке може бути також бензо-злитим або феніл-заміщеним, R^3 являє собою водень, а R^4 , R^5 , A і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_4$, яке може бути також бензо-злитим або феніл-заміщеним, A являє собою радикал із групи, що включає заміщений феніл формули XIII, а також заміщений або незаміщений тіофен-радикал і фуран-радикал, R^3 являє собою водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_4$, A являє собою радикал із групи, що включає заміщений феніл формули XIII, а також заміщений або незаміщений тіофен-радикал і фуран-радикал, R^3 являє собою водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_4$, A являє собою заміщений або незаміщений тіофен-радикал, R^3 водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких R^1 і R^2 разом утворюють кільце $(CH_2)_4$, A являє собою заміщений або незаміщений фуран-радикал, R^3 водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за визначенням загальної формули I, або

сполуки загальної формули I, в яких X являє собою заміщений бензил-радикал формули XI, а R^1 - R^5 і A мають значення за визначенням загальної формули I.

Крім того, переважні сполуки включають:

Диметил-[[2-(2-метилбензилокси)циклогексил]фенілметил]амін і відповідний гідрохлорид

[2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]4-трифторметилбензоат і відповідний гідрохлорид

[2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]4-метоксибензоат і відповідний гідрохлорид

[[2-(2-хлорбензилокси)циклогексил]-(2-хлорфеніл)метил] діметиламін і відповідний гідрохлорид

[[2-(2-хлорфеніл)-[2-(4-метилбензилокси)циклогексил]-метил]діметиламін і відповідний гідрохлорид

[[2-(4-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил]діметиламін і відповідний гідрохлорид.

У одному з варіантів здійснення винаходу енантіомери сполуки за винаходом використовуються в нееквімолярній кількості, де відносна кількість одного з енантіомерів в енантіомерній суміші переважно становить 5-45%ваг., в якості активної сполуки в лікарському препараті, який може також (необов'язково) містити інші активні сполуки.

У контексті даного винаходу вислів " C_{1-6} -алкіл" означає вуглеводні з прямими або розгалуженими ланцюгами, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладами можуть служити метил, етил, пропил, ізопропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, неопентил і n-гексил.

У контексті даного винаходу вислів " C_{3-7} -циклоалкіл" означає насичені циклічні вуглеводні або алкільні радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що включають насичені циклічні вуглеводні, з загальною кількістю від 3 до 7 атомів вуглецю. Прикладами можуть служити циклопропил, циклопропилметил, метилциклопропил, циклобутил, 1-циклопропилетил, 2-циклопропилетил, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил або циклогептил.

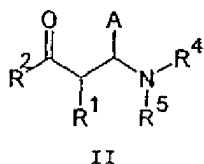
Вислів "арил" в контексті даного винаходу означає переважно ароматичні карбоксильні радикали, незаміщені або, можливо, одно- або багатозаміщені радикалами R^6 - R^{10} за загальною формулою XIII і які можуть містити

гетероатоми в кільцевій системі. Арил переважно являє собою заміщений феніл формули XIII.

У контексті даного винаходу арильні радикали з гетероатомами переважно являють собою 5- або 6-ланкові ненасичені гетероциклічні сполуки, що містять один або два гетероатоми, такі як азот, кисень і/або сірка, і, можливо, злиті з іншими кільцями і заміщені одним або декількома радикалами R^6 - R^{10} за загальною формулою XIII або незаміщені.

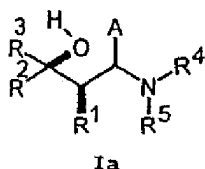
Прикладами ненасичених гетероциклічних сполук можуть служити фуран, тіофен, піррол, пірідин, пірімідин, хінолін, ізохінолін, фталазин і хіназолін.

Даний винахід також надає способи отримання сполук загальної формули I. Для отримання сполук формули I проводять реакцію основ Манніха формули II з відповідною нуклеофільною сполукою, наприклад, металоорганічною сполукою H_3CIY , де Y означає, наприклад, MgCl, MgBr, Mgl або Li, або відновним агентом, таким як борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, алюмогідрид літію, гідрид діізобутилалюмінію або комплексні аналоги цих сполук, при температурах від -70°C до $+110^\circ\text{C}$. Складний або простий ефір загальної формули I може бути отриманий з відповідних спиртів за допомогою стандартних методик шляхом реакції спиртів з відповідними бензил- або бензоїлгалогенідами в присутності неорганічних або органічних основ. Складний ефір може бути також отриманий шляхом конденсації спиртів з карбоновими кислотами (R.C.Larock; Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989).

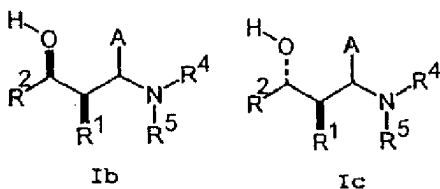


Реакція основи Манніха формули II із сполукою Грігнара MeY, де Y означає MgCl, MgBr або Mgl, або з літійорганічною сполукою MeLi може бути проведена в аліфатичному ефірі, наприклад, діетиловому ефірі і/або тетрагідрофурані, вуглеводні, наприклад, гексані або толуолі, або в суміші вуглеводнів і аліфатичних ефірів при температурах від -10°C до $+110^\circ\text{C}$. Літійорганічні сполуки MeLi можуть бути отримані з галогенорганічних сполук MeZ, де Z означає Cl, Br або I, шляхом галогено-літійового обміну внаслідок реакції, наприклад, з розчином n-бутиллітію в гексані.

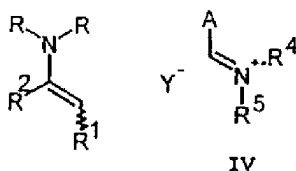
Внаслідок реакції основи Манніха формули II з металоорганічною сполукою MeY, в залежності від умов реакції, переважно отримують третинні спирти з відносною конфігурацією формули Ia, в якій аміноарилметильна група знаходиться в цис-позиції відносно гідроксильної групи, якщо R^1 і R^2 утворюють кільцеву систему. У разі систем з розімкненим ланцюгом одночасно отримують відносні стереохімічні аналоги, що визначаються як антиподи. Сполуки формули Ia можуть бути отримані в діастереомерично чистій формі шляхом розділення колоночною хроматографією або шляхом кристалізації, в тому числі у вигляді їх солей, наприклад, гідрохлоридів.



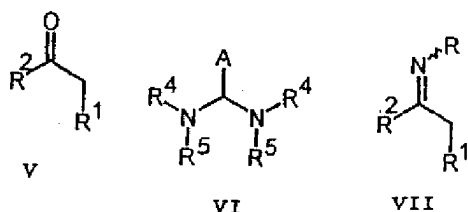
Реакція основи Манніха формули II з відновним агентом може бути проведена в спиртах, воді, простому ефірі, вуглеводні, галогенованому вуглеводні або в сумішах цих розчинників при температурах від -70°C до $+110^\circ\text{C}$. Умови реакції в цьому випадку можуть бути вибрані таким чином, щоб отримувати переважно або виключно один з двох можливих стереоізомерів Ib або Ic.



Основи Манніха формули II можуть бути отримаю реакцією єнамів формули III з сіллю імінію формули IV, в якій Y означає, наприклад, Cl^- , $AlCl_4^-$, Br^- або I^- .



Енаміни отримують відомими засобами з кетонів формули V і вторинних амінів, наприклад, діметиламіна, пірролідина, піперідина або морфоліна (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Солі імінію отримують відомими засобами реакцією амінів формули VI з хлоридами кислот, наприклад, ацетилхлоридом або тіонилхлоридом (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie [Методики органічної хімії], E21b (1995) 1925-1929).



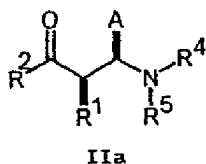
Солі імінію формули IV в цьому випадку не обов'язково виділяти; вони можуть бути отримані на місці і вступати в реакцію з енамінами формули III з утворенням основ Манніха формули II (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). На основі енамін-імінової таутомерії, аналогічній кето-єнольній таутомерії, замість енамінів формули III можуть бути також використані іміни формули VII. У альтернативі, кетони формули V можуть також безпосередньо реагувати з солями імінію формули IV.

Основи Манніха формули II можуть бути отримані і безпосередньо, реакцією енамінів формули III з ароматичним альдегідом формули VIII і вторинним аміном HNR^4R^5 , також в формі відповідного гідрохлориду HNR^4R^5 , HCl, в присутності триетиламіну, хлортриметилсилану і іюдиду натрію (Synlett (1997) 974-976).



VIII

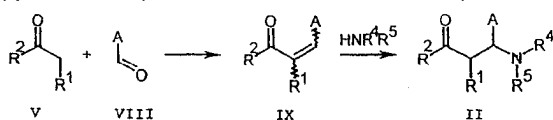
У залежності від умов реакції, основи Манніха формули II переважно отримують засобами, описаними вище, з відносною конфігурацією формули IIa, в якій аміногрупа знаходиться в протилежному положенні відносно R^1 . Сполуки формули IIa можуть бути отримані в діастереомерично чистій формі шляхом кристалізації, в тому числі у вигляді їх солей, наприклад, гідрохлоридів, або



IIa

шляхом хроматографічного розділення.

З іншого боку, отримання основ Манніха формули II шляхом 1,4-додавання вторинних амінів формули X до енонів формули IX, які отримують шляхом альдольної конденсації кетонів формули V з ароматичними альдегідами формули VIII, відбувається менш стереовибірково (патент США №4,017,673). Тому така методика зручна для отримання інших можливих стереоізомерів.



Значення радикалів R^1 - R^5 і A відповідають визначенню формули I.

Якщо для отримання енамінів формули III або імінів формули VII використовують хіральні аміни, то енантіомерично концентровані до енантіомерично чистих основи Манніха формули II можуть бути отримані наступною реакцією Манніха (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie [Методики органічної хімії], E21b (1995) 1925-1929).

Похідні 3-аміно-3-арилпропан-і-олу загальної формули I, заміщені фенолом, можуть бути отримані, наприклад, з відповідних похідних метилового ефіру з гідридом діізобутилалюмінію в ароматичному вуглеводні, наприклад, толуолі, при температурі від 60°C до 130°C (Synthesis (1975) 617-630).

Сполуки формули I можуть бути відомими засобами перетворені в солі з фізіологічно прийнятними кислотами, наприклад, соляною кислотою, бромоводородною кислотою, сірчаною кислотою, метансульфоною кислотою, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, сукциною кислотою, винною кислотою, мигдалевою кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою, лимонною кислотою, глутаміною кислотою і/або аспарагіною кислотою. Солеутворення переважно проводиться в розчиннику, наприклад, діетиловому ефірі, діізопропиловому ефірі, алкілових ефірах оцтової кислоти, ацетоні і/або 2-бутаноні. Крім того, для отримання гідрохлоридів придатний триметилхлорсилан у водному розчині.

Речовини за формулою I є токсикологічно прийнятними, тому вони можуть застосовуватися як фармацевтично активні сполуки в лікарських препаратах. Таким чином, даний винахід також пропонує лікарські препарати, що включають щонайменше одну сполуку загальної формули I як активну сполуку. Лікарські

препарати за винаходом найбільш придатні в якості анальгетиків.

Біохімічні дослідження показали, що, крім анальгезуючої дії, речовини за винаходом також виявляють виражену спорідненість до ділянки зв'язування 2 натрієвого каналу (ВТХ-зв'язування) і до бензотіазепинової ділянки зв'язування кальцієвого каналу L-типу (ділтіазем-зв'язування). Тому, крім переважного застосування для усунення болю, речовини за винаходом також придатні для застосування в якості місцевих анестезуючих і/або протиаритмічних і/або протиблювотних і/або ноотропних (нейротропних) засобів і/або для лікування кардіоваскулярних захворювань і/або недержання сечі і/або діареї і/або сверблячці і/або алкогольної і/або наркотичної залежності і/або залежності від ліків і/або запалень.

Крім щонайменше одного похідного 3-аміно-3-арилпропан-і-олу формули I, фармацевтичні складки включають носії, наповнювачі, розчинники, розріджувачі, барвники і/або зв'язуючі. Вибір допоміжних речовин і їх кількостей залежить від того, яким способом препарат буде застосовуватися - оральним, внутрішньовенним, внутрішньочеревним, внутрішньошкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньоносовим, букальним або місцево для лікування, наприклад, шкіряних інфекцій, інфекцій слизових оболонок або очних інфекцій. Препарати для орального застосування переважно мають форму таблеток, таблеток з оболонкою, капсул, гранул, крапель, соків або сиропів, а розчини, суспензії, сухі препарати швидкого приготування та аерозолі найбільш придатні для парентерального, місцевого і інгаляційного застосування. Переважними прикладами препаратів для кризьшкірного застосування є сполуки формули I у вигляді препаратів тривалого вивільнення, в розчиненій формі або у вигляді наклейок, можливо, з добавками агентів, що посилюють проникність шкіри. З препаратів, що застосовуються орально або кризьшкірно, сполуки формули I за винаходом можуть вивільнятися із затримкою.

Кількість активної сполуки, що призначається пацієнту, залежить від ваги пацієнта, способу застосування, симптомів і ступеня важкості захворювання. Як правило, призначають від 0,5 до 500мг/кг щонайменше одного похідного 3-аміно-3-арилпропан-і-олу формули I.

Фармакологічні дослідження

Випробування анальгезуючої активності в больовому тесті на мишах

Випробування анальгезуючої активності проводилося з використанням фенілхінон-зумовленого больового тесту на мишах (модифікованого I.C.Hendershot, J.Forsait (1959) J.Pharmacol. Exp. Ther, 125, 237-240). Для цієї мети використовували самців мишей NMRI вагою 25-30г. На кожну дозу речовини, що приймалася групою з 10 тварин, через 10 хвилин після внутрішньовенного введення речовини, що досліджувалися, внутрішньочеревно вводили 0,3мл/мишу 0,02%-го водного розчину фенілхінона (фенілбензохінон виробництва Sigma, Deisenhofen; розчин готували з додаванням 5% етанолу і витримували на водяній бані при 45°C). Кожну мишу окремо вміщували в спостережну клітку. Використовуючи кнопковий лічильник, підраховували кількість больових випрямних рухів (так званих больових реакцій, тобто випрямлень тіла з витягненням задніх кінцівок) через 5-20 хвилин після введення фенілхінона. У контрольному досліді випробування проводили на тваринах, що отримали тільки фізіологічний розчин. Всі речовини випробовували при стандартній дозі 10мг/кг. Процент пригнічення або інгібування больової реакції речовиною розраховували по формулі:

$$\% \text{ інгібування} = 100 - \frac{\text{больові реакції оброблених мишей}}{\text{больові реакції контрольних мишей}} \times 100$$

Величину ED₅₀ інгібування больових реакцій розраховували за методом регресійного аналізу (програма оцінки розроблена Martens EDV Service, Eckental) з довірчою вірогідністю 95% для декількох речовин, виходячи із зумовленого дозою зниження больових реакцій, у порівнянні з контрольними групами тварин, що випробовувалися паралельно, яким вводили тільки фенілхінон.

Всі перевірені сполуки за винаходом показали виражену анальгезуючу дію. Результати приведені в Табл.1.

Таблиця 1	
Випробування анальгезуючої активності в больовому тесті на мишах	
Приклад	% інгібування больової реакції при дозі 10мг/кг внутрішньовенно
1	85
2	48
3	43
4	32
5	74
6	68

Біохімічні дослідження

Дослідження на зв'язування в L-кальцієвому каналі: бензотіазепинова ділянка зв'язування (ділтіазем-зв'язування)

Біологічний плівковий матеріал був виділений з кори головного мозку пацюка. У якості ліганда використовували [³H]-цис-(+)-ділтіазем (5нМ на дозу). Інкубація 20 хвилин при 25°C. Радіоактивність, вимірювана в присутності (±)-ділтіазема (10М на дозу) визначали як неспецифічне зв'язування. Наприкінці інкубації незв'язану кількість радіоактивного ліганда видаляли фільтрацією крізь скловолоконно-борні (GF/B) ватманські мембрани. Після промивання вимірювали радіоактивність мембран (β-лічильником. Методику було вибрано відповідно до публікації Schoemaker and Langer (H. Schoemaker and S. Z. Langer (1985) Eur. J. Pharmacol. 111, 273-277). Величина K_D, визначена для цієї ділянки зв'язування з високою спорідненістю, становить 4,10±0,75нМ (N=3, тобто середнє значення (стандартна погрішність з трьох незалежних

випробувальних серій, які були проведені у вигляді трьох паралельних дослідів).

Дослідження на зв'язування в натрієвому каналі: ділянка зв'язування 2 (ВТХ-зв'язування)

Ділянка зв'язування 2 натрієвого каналу являє собою так звану батрахотоксину (ВТХ) ділянку зв'язування. [³H]-батрахотоксина А20 α-бензоат (10нм на дозу) використали в якості ліганда. Ці іонні частки каналу (синаптосоми) були отримані шляхом концентрації з кори головного мозку пацюка за методикою Gray and Whittaker (E.G.Gray and V.P.Whittaker (1962) J.Anat. 76, 79-88). Радіоактивність, виміряну в присутності вератридина (0,3мМ на дозу), визначали як неспецифічне зв'язування. Інкубація 120 хвилин при 37°С. Умови досліді були вибрані відповідно до публікації Pauwels, Leysen and Laduron (P.J.Pauwels, J.E.Leysen and P.M. aduron (1986) Eur. J.Pharmacol. 124, 291-298).

Величина K_D для цієї ділянки зв'язування становить 24,63±1,56нМ (N=3, тобто середнє значення (стандартна погрішність з трьох незалежних випробувальних серій, які були проведені у вигляді трьох паралельних дослідів).

Крім визначення проценту інгібування випробуваних систем при фіксованих концентраціях речовин (10мкМ на дозу), досліджували залежність від дози. У цьому дослідженні знаходили значення IC₅₀ і потім їх перетворювали за "формулою Ченга-Прусова" (Y.C. Cheng and W.H. Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108) в константи інгібітора (K_i). Значення IC₅₀ отримували за допомогою обробки комп'ютерною програмою "Figure P" (версія 6.0, Biosoft, Cambridge, England). Значення K_m розраховували за методикою Lineweaver and Burk (H.Lineweaver and D.Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. 56, 658-666). Для отримання значень K_D використовували комп'ютерну програму "Ligand" (версія 4, Biosoft, England).

Результати біохімічних досліджень наведені в Табл.2.

Таблиця 2		
Біохімічні показники		
Приклад	Ділітазем-зв'язування при 10мкМ	ВТХ-зв'язування при 10мкМ
1	82	99
2		98
3	65	89
4	73	92
5	89	98
6	86	97

Приклади

Більш детально засіб за винаходом пояснюється за допомогою наведених нижче прикладів, які не обмежують обсягу винаходу.

Виходи отриманих сполук не оптимізувалися. Всі температури неоткоректовані. Вислів "ефір" означає діетиловий ефір.

У якості нерухомої фази для колоночної хроматографії використовувався силікагель 60 (0,040-0,063мм), виробництво E. Merck, Darmstadt.

Дослідження методом тонкошарової хроматографії проводилися з використанням готових пластин НРТLC, силікагель 60 F 254, виробництво E. Merck, Darmstadt.

Розділення рацематів проводилося в колонці Chiracel OD 250x4,6 з попередньою колонкою від Diacel.

Співвідношення змішаних рухомих фаз у всіх хроматографічних дослідженнях наводиться в одиницях "об'єм/об'єм" (об./об.).

КТ означає "кімнатна температура", % об. означає об'ємні проценти, % ваг. означає вагові проценти, а % н.е. означає надлишок енантіомера в процентах.

Приклад 1

Диметил-{[2-(2-метил-бензилокси)циклогексил]фенілметил}аміна гідро хлорид

1-ша стадія

Бензилідендіметиламонія хлорид

10г (56моль) N, N, N', N'-тетраметил-С-фенілметандіаміна (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) розчинили в 100мл ефіру і розчин охолодили до 0°С в льодяній бані. По краплях додали 4,0мл (56моль) ацетилхлориду в атмосфері азоту. Після перших крапель сталося випадіння білої солі, і температура злегка підвищилася. Через 15 годин суміш декантували при КТ і твердий осадок промили тричі 100мл ефіру кожного разу, відфільтрували в атмосфері азоту через фриту для інертних газів, і висушили до постійної ваги під вакуумом від масляного насоса. У цей спосіб отримали 7,7г бензилідендіметиламонія хлориду (80,9% теоретичного виходу).

2-га стадія 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанон

7,1мл (44моль) 1-(пірролідино)-1-циклогексена розчинили в 45мл метилехлориду і охолодили розчин до 70°С в бані з сухого льоду/ізопропанолу в атмосфері азоту. Додали при перемішуванні 7,5г (44моль) бензилідендіметиламонія хлориду зі стадії 1, нагрівали суміш до 30°С протягом 2-3 годин і витримали при цій температурі 15 годин. Для виділення продукту додали 60мл напівконцентрованої соляної кислоти і потім перемішували суміш протягом 5 хвилин. Промили її 50мл ефіру при КТ, до водної фази додали 440мл розчину аміаку (25%об.) і швидко екстрагували суміш тричі 150мл ефіру кожного разу. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику без підведення тепла (500-10мбар). У цей спосіб отримали 10,1г неочищеної основи (99,5% теоретичного виходу). 9,81г неочищеної основи розчинили в 83мл 2-бутанону і послідовно додали 0,76мл (42,2моль) води і 5,36мл

(42,4моль) хлортриметилсилану. Суміш витримали при КТ протягом 15 годин, осадок, що випав, відфільтрували з відсмоктуванням, промили невеликими порціями ефіру і висушили до постійної ваги під вакуумом від масляного насоса. У цей спосіб отримали 8,92г гідрохлориду 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанону (78,6% теоретичного виходу).

3-я стадія 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанол

3,0г (13,0моль) 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанону, отриманого, як описано в стадії 2, розчинили в 26мл толуолу, додали по краплях до 26мл (39моль) діізобутиلالюмінію гідриду (1,5М в толуолі) при КТ в атмосфері азоту. Суміш нагрівали при зрошуванні протягом 15 годин з перемішуванням. Для обробки повільно по краплях додали 13мл етанолу і 13мл води і витримали суспензію при 0°C протягом декількох годин, профільтрували через скляну фриту і декілька разів промили невеликою кількістю толуолу. Фільтрат сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар), а залишки розчинника видалили під глибоким вакуумом (біля 0,1мбар). Отримали 2,62г (86,6% теоретичного виходу) 2-(діметиламінофенілметил)-циклогексанолу.

4-я стадія

Діметил- {[2-(2-метил-бензилокси)циклогексил]фенілметил}аміну гідрохлорид

1,00г (4,29моль) 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанолу розчинили в 5,0мл діметилсульфоксиду аналітичної марки і в атмосфері азоту додали 577мг (5,14моль) трет-бутилата калію, розчиненого в 1,0мл діметилсульфоксиду аналітичної марки. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 30 хвилин, по краплях додали 904мг (6,43моль) 2-метилбензилхлориду і перемішували суміш при 50°C протягом ще 15 годин. Для обробки додали 10мл води і екстрагували суміш тричі 15мл ефіру кожного разу. (?)Об'єднані екстракти промили 10мл розчину гідроксиду калію (2М) і води і екстрагували 25мл соляної кислоти (5%ваг.). Об'єднані кислотні екстракти зробили лужними ($\text{pH} \geq 10$) розчином гідроксиду натрію (32%ваг.) і екстрагували тричі 25мл метиленхлориду кожного разу. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 414мг неочищеної основи. Неочищену основу розчинили в 4мл 2-бутанону і послідовно додали 11мл (0,61моль) води і 155мл (1,22моль) хлортриметилсилану. Суміш витримали при КТ протягом 15 годин і осадок, що випав, відфільтрували з відсмоктуванням, промили невеликими порціями ефіру і висушили до постійної ваги під вакуумом від масляного насоса. У цей спосіб отримали 221мг гідрохлориду діметил- {[2-(2-метил-бензилокси)циклогексил]-фенілметил}аміну (13,8% теоретичного виходу), що розкладається при нагріванні вище за 79°C.

Приклад 2

[2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]-4-трифторметилбензоату гідро хлорид

1-ша стадія

2-(діметиламінофенілметил)циклогексанол

Загальну кількість 28,3г (747моль) борогідриду натрію, розчиненого в 650мл метанолу, додали порціями до 80,0г (299моль) 2-(діметиламінофенілметил)-циклогексанону, отриманого, як описано в Прикладі 1 (стадія 2), і потім перемішували суміш протягом години. Для обробки додали 680мл розбавленої соляної кислоти (1N) і екстрагували суміш 500мл ефіру. Водну фазу зробили лужною ($\text{pH} \geq 10$) 25%об. розчином аміаку і екстрагували тричі 250мл ефіру кожного разу. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 65,2г (94% теоретичного виходу) 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанолу.

2-га стадія

[2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]-4-трифторметилбензоату гідрохлорид

1,34г (6,43моль) 4-(трифторметил)бензоїлхлориду розчинили в 4мл метиленхлориду і додали 870мг (8,57моль) триетиламіну при 10°C (в метанольно/льодяній бані). Потім по краплях додали 1,0г (4,29моль) 2-(діметиламінофенілметил)-циклогексанолу, розчиненого в 2мл метиленхлориду, і після цього перемішували суміш протягом 15 годин. Для обробки додали 2мл розчину гідроксиду калію (0,5N), органічну фазу відокремили, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 1,7г неочищеної основи. За методикою Прикладу 1 (стадія 4) з використанням хлортриметилсилану/води в 2-бутаноні з неочищеної основи отримали 877мг гідрохлориду [2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]-4-трифторметилбензоату (34% теоретичного виходу) з точкою плавлення вище за 230°C.

Приклад 3

[2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]-4-метоксибензоату гідрохлорид

1,06г (6,43моль) 4-метоксибензоїлхлориду розчинили в 4мл метиленхлориду і додали 870мг (8,57моль) триетиламіну при 10°C (в метанольно/льодяній бані). Потім по краплях додали 1,0г (4,29моль) отриманого за методикою Прикладу 2 (стадія 1) 2-(діметиламінофенілметил)-циклогексанолу, розчиненого в 2мл метиленхлориду, і після цього перемішували суміш протягом 15 годин. Для обробки додали 2мл розчину гідроксиду калію (0,5N), органічну фазу відокремили, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 1,78г неочищеної основи. За методикою Прикладу 1 (стадія 4) з використанням хлортриметилсилану/води в 2-бутаноні з неочищеної основи отримали 1,0г гідрохлориду [2-(діметиламінофенілметил)циклогексил]-4-метоксибензоату (58% теоретичного виходу) з точкою плавлення вище за 230°C.

Приклад 4

{[2-(2-хлорбензилокси)циклогексил]-(2-хлорфеніл)метил}діметиламіну гідро хлорид

1-ша стадія

2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанон

17,4г (213моль) свіжевисушеного діметиламіну гідрохлориду додали при перемішуванні до 471мг (469моль) розчину іодиду натрію (1М в ацетонітрилі), охолодженого до 0°C в льодяній бані, по краплях додали 60мл (427моль) триетиламіну і 60мл (469моль) хлортриметилсилану і потім перемішували суміш при КТ протягом години. При охолодженні у льоду додали 24мл (213моль) 2-хлор-бензальдегіда і продовжували перемішування при КТ протягом години. Суміш знов охолодили до 0°C в льодяній бані, додали 34мл (213моль) 1-(пірролідино)-1-циклогексена і продовжували перемішування при КТ протягом двох годин. Для обробки до суміші додали 300 мл напівконцентрованої соляної кислоти при охолодженні у льоду і перемішували протягом 30 хвилин, потім промили двічі по 300мл ефіру і зробили суміш лужною (рН біля 9) 770мл розбавленого розчину аміаку (5%об.). Суміш екстрагували тричі по 300мл ефіру, і об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар) без підведення тепла. У цей спосіб отримали 38,3г 2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанону (68% теоретичного виходу).

2-га стадія

2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанолу гідрохлорид

10,0г (37,6моль) 2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанону розчинили в 190мл метанолу і порціями додали 2,85г (75,2моль) борогідриду натрію. Для обробки додали 170мл соляної кислоти (1М) при перемішуванні і екстрагували суміш 100мл ефіру. Потім її зробили лужною (рН≥10) за допомогою 15мл розчину аміаку (25%об.) і екстрагували тричі 100мл ефіру кожного разу. Об'єднані екстракти висушили над безводним сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 8,10г неочищеної основи (80,3% теоретичного виходу). За методикою Прикладу 1 (стадія 4) з використанням хлортриметилсилану/води в 2-бутаноні з 1,98г (7,39моль) неочищеної основи отримали 1,74г гідрохлориду 2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанолу (78% теоретичного виходу), що розкладається при температурі вище за 131°C.

3-я стадія

{[2-(2-хлорбензилокси)циклогексил]-(2-хлорфеніл)метил}діметиламіну гідрохлорид

902мг (5,60моль) 2-хлорбензилхлориду і 1,0г (3,73моль) 2-[(2-хлорфеніл)діметиламінометил]циклогексанолу розчинили в 6,0мл діметилсульфоксиду аналітичної марки, додали 503мг (4,48моль) твердого трет-бутилату калію в атмосфері азоту і нагрівали суміш при 100°C протягом 15 годин. Для обробки додали 10мл води і екстрагували суміш тричі по 15мл ефіру. Об'єднані кислотні екстракти промили по 10мл розчину гідроксиду калію (2М) і води і екстрагували тричі по 25мл соляної кислоти (5%ваг.). Об'єднані кислотні екстракти зробили лужними (рН≥11) розчином гідроксиду натрію (32%ваг.) і екстрагували тричі 25мл метиленхлориду кожного разу. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, профільтрували і сконцентрували на роторному випарнику (500-10мбар). Отримали 277мг неочищеної основи. За методикою Прикладу 1 (стадія 4) з використанням хлортриметил-силану/води в 2-бутаноні з цієї неочищеної основи отримали 151мг {[2-(2-хлорбензилокси)циклогексил]-(2-хлорфеніл)метил}-діметиламіну гідрохлориду (9,4% теоретичного виходу) з температурою плавлення в діапазоні 108-100°C.

Приклад 5

{[2-(3-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил}діметиламіну гідрохлорид

1,00г (4,29моль) 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанолу, отриманого за методикою Прикладу 1 (стадія 3), розчинили в 5мл діметилсульфоксиду аналітичної марки і додали 503мг (4,48моль) трет-бутилата калію при 50°C. Потім суміш нагріли до 100°C і додали 323мкл (2,61моль) 3-фторбензилхлориду. Це додавання повторили ще два рази через кожні дві години і потім реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ще 15 годин. Обробку проводили по методиці Прикладу 1 (стадія 4) і в результаті отримали 166мг {[2-(3-фторбензилокси)-циклогексил]фенілметил}-діметиламіну гідрохлориду (11% теоретичного виходу), що розкладається при нагріванні до температури вище за 203°C.

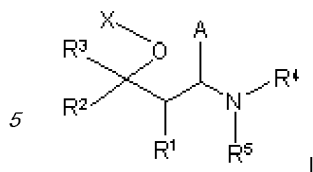
Приклад 6

{[2-(4-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил}діметиламіну гідрохлорид

Розчин 1,00г (4,29моль) 2-(діметиламінофенілметил)циклогексанолу, отриманого за методикою Прикладу 2 (стадія 1), в 5мл діметилформаміду аналітичної марки додали до суспензії 108мг (4,48моль) гідриду натрію в 1мл діметилформаміду аналітичної марки. Реакційну суміш нагріли до 100°C і додали 323мкл (2,61моль) 3-фторбензилхлориду. Це додавання повторили ще два рази через кожні дві години і потім реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ще 15 годин. Обробку проводили за методикою Прикладу 1 (стадія 4) і в результаті отримали 393мг {[2-(4-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил}діметиламіну гідрохлориду (24% теоретичного виходу), що розкладається при нагріванні до температури вище за 210°C.

Формула винаходу

1. Похідні 3-аміно-3-арилпропан-1-олу загальної формули I



де

R^1 та R^2 у кожному випадку незалежно один від одного означають C_{1-6} -алкіл, або

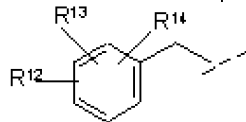
R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_{2-6}$, який може бути також бензолсконденсованим або фенілзаміщеним,

R^3 означає H або метил,

R^4 та R^5 у кожному випадку незалежно один від одного означають C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, феніл, бензил або фенетил, або R^4 і R^5 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_{3-6}$ або $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

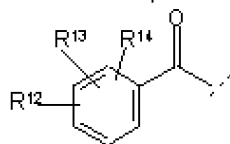
A означає арильний радикал, який може містити гетероатоми в кільцевій системі і/або може бути заміщеним,

X означає заміщений бензил формули XI



XI

або заміщений бензоїл формули XII



XII,

де

R^{12} - R^{14} у кожному випадку незалежно один від одного означають H, F, Cl, Br, CHF_2 , CF_3 , OR^{11} , SR^{11} , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -алкіл, феніл, CN, $COOR^{11}$ або NO_2 , де

R^{11} означає H, C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил або фенетил,

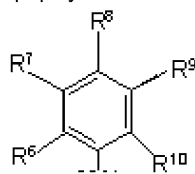
а також їх діастереомери або енантіомери, в формі їх основ або солей з фізіологічно прийнятними кислотами, які мають фармацевтичну активність.

2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_{2-6}$, який може бути також бензолсконденсованим або фенілзаміщеним, а R^3 - R^5 , A і X мають значення за п. 1.

3. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_4$, який може бути також бензолсконденсованим або фенілзаміщеним, а R^3 - R^5 , A і X мають значення за п. 1.

4. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^3 є воднем, а R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A і X мають значення за п. 1.

5. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що A означає радикал із групи, що включає заміщений феніл формули XIII



XIII

де

R^6 - R^{10} у кожному випадку незалежно один від одного означають H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OR^{11} , OCF_3 , SR^{11} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -алкіл, феніл, CN, $COOR^{11}$ або NO_2 , або R^6 і R^7 або R^7 і R^8 разом утворюють ланцюг OCH_2O або ланцюг OCH_2CH_2O ,

R^{11} означає C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил або фенетил, а також означає заміщений або незаміщений тіофеніл і фураніл, а R^1 - R^5 і X мають значення за п. 1

6. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_{2-6}$, який може бути також бензолсконденсованим або фенілзаміщеним, R^3 є воднем, а R^4 , R^5 , A і X мають значення за п. 1.

7. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_4$, який може бути також бензолсконденсованим або фенілзаміщеним, A - радикал з групи, що включає заміщений феніл формули XIII за п. 5, а також тіофеніл і фураніл, R^3 являє собою водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за п. 1.

8. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_4$, A - радикал з групи, що включає заміщений феніл формули XIII за п. 5, а також тіофеніл і фураніл, R^3 являє собою водень, а R^4 , R^5 і X мають значення за п. 1.

9. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_4$, А - заміщений або незаміщений тіофеніл, R^3 є воднем, а R^4 , R^5 і Х мають значення за п. 1.

10. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг $(CH_2)_4$, А - заміщений або незаміщений фураніл, R^3 є воднем, а R^4 , R^5 і Х мають значення за п. 1.

11. Сполуки по п. 1, які відрізняються тим, що Х є заміщений бензил формули XI, а $R^1 - R^5$ і А мають значення за п. 1.

12. Сполуки за п. 1:

диметил-[[2-(2-метилбензилокси)циклогексил]фенілметил]амін і відповідний гідрохлорид,

[2-(диметиламінофенілметил)циклогексил]4-триформетилбензоат і відповідний гідрохлорид,

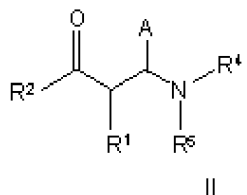
[2-(диметиламінофенілметил)циклогексил]4-метоксибензоат і відповідний гідрохлорид,

[[2-(2-хлорбензилокси)циклогексил]-(2-хлорфеніл)метил]диметиламін і відповідний гідрохлорид,

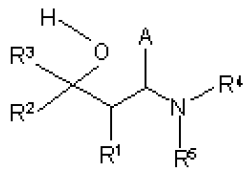
[[2-(3-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил]диметиламін і відповідний гідрохлорид,

[[2-(4-фторбензилокси)циклогексил]фенілметил]диметиламін і відповідний гідрохлорид.

13. Спосіб одержання сполуки формули 1, який відрізняється тим, що основу Манніха загальної формули II



де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 і А мають значення за визначенням загальної формули I, піддають взаємодії з сполукою Грігнара загальної формули $(H_3C)Y$, де Y означає, наприклад, $MgCl$, $MgBr$, MgI або $MeLi$, або відновним агентом, переважно з групи, що включає борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, алюмогідрид літію, гідрид діізобутиلالюмінію і комплексні аналоги цих сполук, з одержанням спирту загальної формули Id



де $R^1 - R^5$ і А мають значення за визначенням загальної формули I, потім спирт загальної формули Id піддають взаємодії з $HalX$, де Hal означає галогени з групи, що включає F, Cl, Br і I, а Х має значення за визначенням загальної формули I, в присутності неорганічних або органічних основ в діапазоні температур $0-150^\circ C$,

або піддають реакції конденсації з XOH в діапазоні температур $0-150^\circ C$ і таким чином перетворюють в сполуку загальної формули I.

14. Лікарський засіб, що містить активні інгредієнти і фармацевтично прийнятний наповнювач, який відрізняється тим, що щонайменше один активний інгредієнт є сполука загальної формули I або її діастереомером або енантіомером, в формі її основи або солі з фізіологічно прийнятною кислотою.

15. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для полегшення болю.

16. Лікарський засіб за п. 15, який відрізняється тим, що він призначений для полегшення невропатичного болю.

17. Лікарський засіб за п. 15, який відрізняється тим, що він призначений для полегшення хронічного болю.

18. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він має місцеву анестезуючу дію.

19. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він має протиаритмічну дію.

20. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він має протиблювотну дію.

21. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він має ноотропну (нейротропну) дію.

22. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування кардіоваскулярних захворювань.

23. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування нетримання сечі.

24. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування діареї.

25. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування сверблячки.

26. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування алкогольної залежності.

27. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування наркотичної залежності.

28. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування залежності від ліків.

29. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що він призначений для лікування запалень.

30. Лікарський засіб, що містить активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний наповнювач, який відрізняється тим, що як активний інгредієнт він містить суміш енантіомерів сполуки загальної формули I і, можливо, інші активні інгредієнти.

31. Лікарський засіб за п. 30, який відрізняється тим, що суміш енантіомерів містить два енантіомери в нееквімолярних кількостях, і, можливо, інші активні сполуки.

32. Лікарський засіб за п. 30, який відрізняється тим, що відносна кількість одного з енантіомерів становить від 5 до 45 % мас. суміші енантіомерів.

5 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 10, 15.10.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 0 3 0 7 C 2

U A 7 0 3 0 7 C 2