



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61973 (13) C2

(51) 7 C07D221/26, A61K31/435, 31/485

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ПОХІДНІ БЕНЗАЗОЦИНОЛУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2000042088

(22) 09 09 1998

(24) 15 12 2003

(86) РСТ/ЕР98/05734, 09 09 1998

(31) 197 40 110 4

(32) 12 09 1997

(33) DE

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Грауерт Маттіас, DE, Картер Адріан, GB, Бехтель Вольф-Дітріх, DE, Вайзер Томас, DE, Паллук Райнер, DE, Пшорн Уве, DE

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ УНД КО КГ, DE

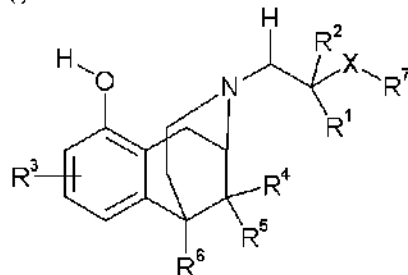
(56) EP 0521422 A, 07 01 1993

EP 0006449 A, 09 01 1980

DE 2948308 A, 19 06 1980

DE 19528472 A, 06 02 1997

(57) 1 Похідні бензозоцинолу загальної формули (I)



(I)

де

X означає простий зв'язок, -O-, алклен із 1-4 атомами вуглецю, розгалужений або нерозгалужений алкіленовий місток із 1-8 атомами вуглецю, який у будь-якому місці може містити один або два атоми кисню,

R<sup>1</sup> - водень, метил, етил, феніл,R<sup>2</sup> - водень, метил,R<sup>3</sup> - водень, фтор, хлор, бром,R<sup>4</sup> - водень, метил, етил,R<sup>5</sup> - водень, метил, етил,R<sup>6</sup> - водень, метил, етил,R<sup>7</sup> - трет-бутил, циклогексил, феніл, незаміщений або заміщений однаковими або різними радикалами R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup>, при цьомуR<sup>8</sup> - водень, метил, фтор, хлор, бром, іR<sup>10</sup> - водень, метил, фтор, хлор, бром,

при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

2 Похідні бензозоцинолу загальної формули I згідно з п. 1, де

X означає -O-, алклен із 1-3 атомами вуглецю або O-алклен з 1-4 атомами вуглецю, а R<sup>1</sup> - R<sup>7</sup> мають вказані в п. 1 значення,

при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

3 Похідні бензозоцинолу загальної формули I згідно з п. 1, де

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> - незалежно один від одного водень або метил, при цьому, принаймні, один з цих радикалів означає метил,

при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

4 Похідне бензозоцинолу загальної формули I згідно з п. 1, яке є (-)-(1R,2"S)-2-(2"-бензілокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфаном у формі вільної основи або відповідної кислотно-адитивної солі з фармакологічно прийнятними кислотами

5 Похідне бензозоцинолу загальної формули I згідно з п. 1, яке є (-)-(1R,2"S)-2-[2"-(2",6"-дифторбензил)окси]пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфаном у формі вільної основи або відповідної кислотно-адитивної солі з фармакологічно прийнятними кислотами

6 Фармацевтична композиція для блокування залежного від напруги натрієвого каналу, що містить одну із сполук згідно з одним із пп. 1-5 або одну з її кислотно-адитивних солей, разом із звичайними допоміжними речовинами і носіями

7 Фармацевтична композиція згідно з п. 6, що являє собою розчин для інфузій

8 Фармацевтична композиція згідно з п. 6, що містить активну речовину в кількості від 0,001 до 20 ваг % композиції

(13) C2

(11) 61973

(19) UA

9 Фармацевтична композиція згідно з п 7, яка відрізняється тим, що містить активну речовину в кількості від 0,001 до 10 ваг % композиції

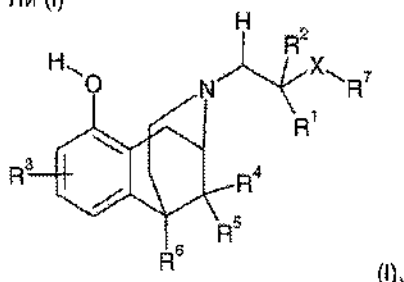
10 Фармацевтична композиція згідно з п 8, яка відрізняється тим, що містить активну речовину в кількості від 0,01 до 5 ваг % композиції

Винахід стосується нових похідних бензоморфану, що мають фармакологічну активність, більш конкретно, похідних бензасоцинолу, що є блокаторами залежного від напруги натрієвого каналу

Відомі похідні бензасоцинолу, що є антагоністами рецептору NMDA (див заявку EP521422, що опублікована 7 січня 1993 р.) їх здатність блокувати залежний від напруги натрієвий канал є незалежною

Задачею винаходу є розробка нових похідних бензасоцинолу, що мають властивість блокатору залежного від напруги натрієвого каналу

Поставлена задача вирішується запропонованими похідними бензасоцинолу загальної формули (I)



де

X означає простий зв'язок, -O-, алкілен із 1-4 атомами вуглецю, розгалужений або нерозгалужений алкіленовий місток із 1-8 атомами вуглецю, який у будь-якому місці може містити один або два атоми кисню,

R<sup>1</sup> - водень, метил, етил, феніл,

R<sup>2</sup> - водень, метил,

R<sup>3</sup> - водень, фтор, хлор, бром,

R<sup>4</sup> - водень, метил, етил,

R<sup>5</sup> - водень, метил, етил,

R<sup>6</sup> - водень, метил, етил,

R<sup>7</sup> - трет-бутил, циклогексил, феніл, незаміщений або заміщений однаковими або різними радикалами R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, при цьому

R<sup>9</sup> - водень, метил, фтор, хлор, бром, і

R<sup>10</sup> - водень, метил, фтор, хлор, бром,

при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

Переважними заміщеними 1,2,3,4,5,6-гексагідро-2,6-метано-3-бензасоцино-10-опами є сполуки загальної формули I, в якій X означає -O-, алкілен із 1-3 атомами вуглецю або O-алкілен з 1-4 атомами вуглецю, а R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> - мають вказані вище значення, при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами,

або сполуки формули (I), в яких R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> неза-

лежно один від одного водень або метил, при цьому, принаймні, один з цих радикалів означає метил, при необхідності у формі окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

Для солеутворення придатні як неорганічні, так і органічні кислоти. Переважно використовують галогенводневі кислоти, наприклад, хлорводневу кислоту або бромводневу кислоту, фумарову або дигліколевую кислоту

Особлива перевага надається наступним сполукам

(-)-(1R,2'S)-2-(2''-бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану і

(-)-(1R,2'S)-2-[2''-(2''',6'''-дифторбензил)окси]пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану

у формі вільних основ або відповідних адитивних солей із фармакологічно прийнятними кислотами

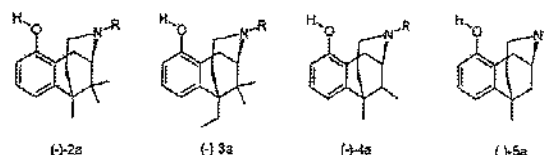
Додатковим об'єктом винаходу є фармакологічна композиція для блокування залежного від напруги натрієвого каналу, що містить одну із сполук загальної формули (I) або одну з її кислотно-адитивних солей, разом із звичайними допоміжними речовинами і носіями

Заміщені 1,2,3,4,5,6-гексагідро-2,6-метано-3-бензасоцино-10-опи формули (I) можна одержати за допомогою відомих способів, наприклад, міжнародна заявка WO 97/06146

Одержання заміщених 1,2,3,4,5,6-гексагідро-2,6-метано-3-бензасоцино-10-опів формули (I) розкривається на наступних Схемах

Основними сполуками є нор-бензоморфани 2a - 5a, які на схемі зображені у вигляді відповідних (-)-енантіомерів

СХЕМА 1



R = H

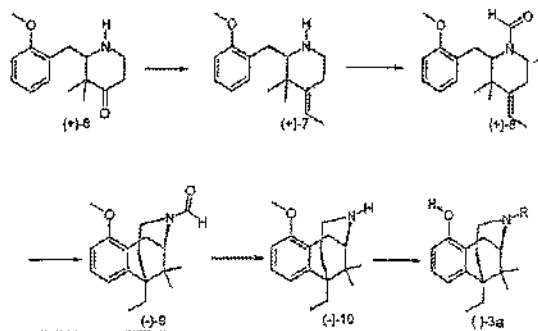
Синтез (-)-2a при R=H описаний у німецькій викладеній заявці DE 195 28 472

Сполука 3a може бути отримана за аналогією із сполукою 2a

Вихідною сполукою є піперидон 6, який утворюється при синтезі 2 як проміжний продукт, що, наприклад, вступає в реакцію обміну не з відповідним метильним похідним, як це вже відомо з практики, а з етилтрифенілфосфонієвою сіллю (див

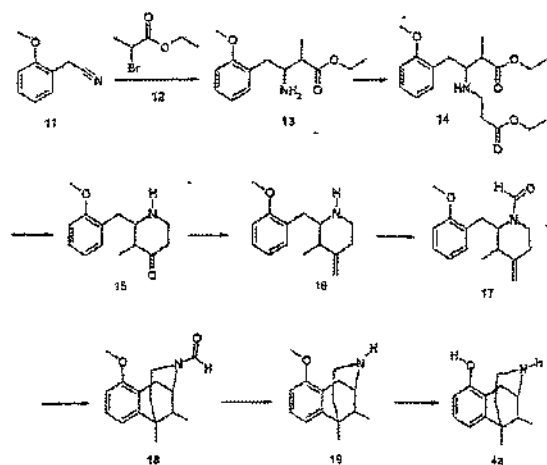
схему 2)

SCHEMA 2'

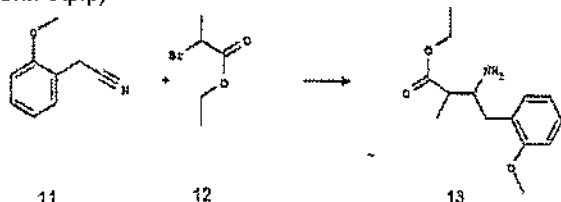


Сполуку 4а одержують із 2-метоксибензилціаніду (11) і 2-бромпропіонової кислоти (12) за аналогією зі способом, описаним у міжнародній заявці WO 97/06146

SCHEMA 3



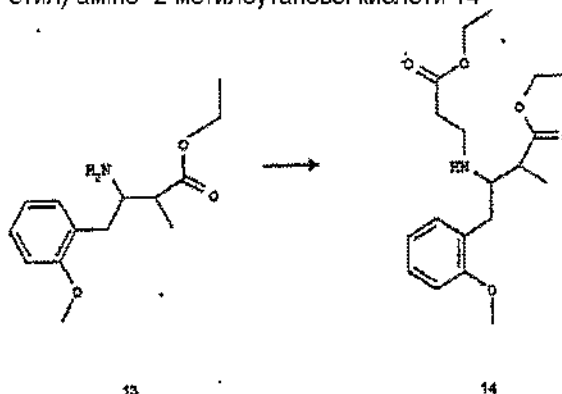
Для цього, наприклад, на першій стадії здійснюють обмін 2-метоксибензилціаніду (11) із 2-етиловим ефіром бромпропіонової кислоти (12), при цьому утворюється відповідне заміщене похідне ефіру 3-аміно-2-метилбутанової кислоти (13) (тому що в бажаному вихідному продукті відсутня спиртова компонента в ефірній частині структури, то в цьому випадку можна використовувати як алкілові ефіри з 1-8 атомами вуглецю, так і бензиловий ефір)



Для проведення реакції обміну типу реакції Реформатського спочатку при обраних умовах реакції беруть алкілгалогідсилан - краще триалкілхлорсилан, найкраще триметилхлорсилан - і цинковий порошок в інертному розчиннику, краще в ефірі або галоїдовуглеводні, краще, у дихлорметані. Після розведення цієї суміші полярним інертним розчинником, краще, циклічним ефіром, кра-

ще, тетрагідрофураном, реакційну суміш нагрівають до температури утворення флегми і розбавляють сумішшю етилового ефіру 2-бромпропіонової кислоти загальною формули 3 з о-метоксибензилціанідом із наступним нагріванням краще до температури утворення флегми. Після охолодження відфільтровують цинковий порошок і для відновлення іміногрупи змішують із селективним відновним засобом - краще, комплексним похідним лужного боропідриду, краще, ціаноборопідридом натрію - і потім обробляють алканолом, краще, спиртом із 1-4 атомами вуглецю з прямим або розгалуженим ланцюгом, краще, етанолом. Потім реакційну суміш змішують із водяним розчином основного реагенту, краще, розчином аміаку, краще концентрованим розчином аміаку, і відокремлюють органічну фазу від реакційної суміші. Після сушіння і концентрування у вакуумі залишок обробляють інертним розчинником - краще аліфатичним або ароматичним вуглеводнем, краще, толуолом - і екстрагують водяним розчином кислоти, краще, мінеральною кислотою, краще, 2N соляною кислотою. На закінчення водяну фазу під дією водяного розчину основи - переважно, розчину аміаку, краще концентрованого розчину аміаку, переводять у основу і потім екстрагують органічний екстрагентом, який не змішується з водою - краще галоїдовуглеводнем, найкраще, дихлорметаном. Отриманий екстракт сушать і виділяють похідне ефіру 3-аміно-2-метилбутанової кислоти загальною формули 4.

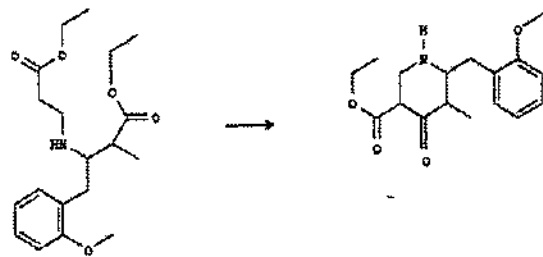
На другій стадії реакції отриманий таким способом етиловий ефір 3-аміно-2-метилбутанової кислоти 13 і етиловий ефір акрилової кислоти (тому що в бажаному кінцевому продукті відсутня спиртова компонента в ефірній частині молекулярної структури, то в цьому випадку можна використовувати як алкілові ефіри з 1-8 атомами вуглецю, так і бензиловий ефір) перетворюють у відповідний етиловий ефір 3-(2-етоксикарбоніл-етил)-аміно-2-метилбутанової кислоти 14.



Для проведення даної реакції приєднання Міхаєля етиловий ефір 3-аміно-2-метилбутанової кислоти 13 з етиловим ефіром акрилової кислоти розчиняють при обраних умовах реакції в інертному реакційному середовищі, краще, в алканолі з 1-4 атомами вуглецю з прямим або розгалуженим ланцюгом, найкраще, в етанолі, і нагрівають переважно, до температури утворення флегми. По закінченні реакції розчинник видаляють у вакуумі і виділяють отриманий етиловий ефір 3-(2-

етоксикарбонілетил) аміно-2-метилбутанової кислоти 14

На заключний третій стадії реакції здійснюють циклізацію отриманого на попередній стадії ефіру 3-(2-етоксикарбонілетил) аміно-2-метилбутанової кислоти 14 з утворенням відповідного похідного піперидону 15



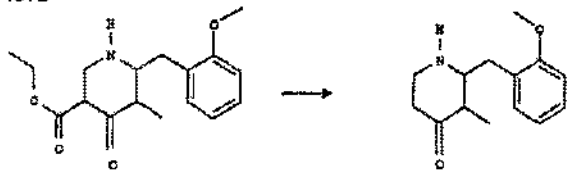
14

ефір піперидину

Для проведення циклізації здійснюють конденсацію ефіру за Дикманом, для чого ефір 3-(2-етоксикарбонілетил) аміно-2-метилбутанової кислоти 14 розчиняють в умовах циклізації в інертному розчиннику, краще в аліфатичному або ароматичному вуглеводні, найкраще толуолі, у присутності основного реагенту, краще, лужного алкоголяту з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-4 атомами вуглецю, найкраще, трет-бутилату калію, нагрівають до температури утворення флегми і при цій температурі відокремлюють компоненти реакційної суміші, які випаровуються, шляхом дистиляції - наприклад, азеотропної дистиляції. По закінченні реакції реакційну суміш гідролізують і змішують із водяним розчином кислотного реагенту, наприклад, із водяними мінеральними кислотами, краще, із концентрованою соляною кислотою. Після цього додають інертний екстрагент, що не змішується з водою, краще діалкиловий ефір, найкраще, діетиловий ефір, після чого обробляють водяним розчином основного реагенту, краще, водяним розчином аміаку, найкраще, концентрованим розчином аміаку. Після відокремлення органічної фази, а також повного екстрагування водяної фази об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать, концентрують у вакуумі і виділяють кінцевий ефір піперидону.

Як альтернатива можлива вищеписана конденсація за Дикманом із застосуванням чотирихлористого титану в галоїдовуглеводні - переважно у дихлорметані [M. N. Deshmukh та ін. Synth Commun 25 (1995) 177].

На 4-й стадії реакції отримане таким способом похідне піперидону (ефір піперидону) омилюють у лужному або кислому середовищі до відповідного похідного 3-метил-4-піперидону і декарбоксилюють



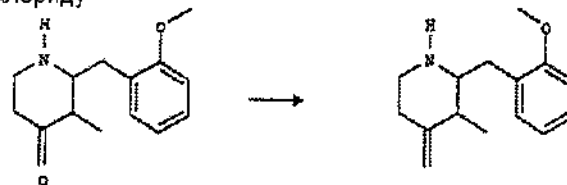
ефір піперидину

15

Для цього ефір піперидону в полярному розчиннику, що містить воду, або в суміші розчинників

- краще, у суміші алканолу з 1-4 атомами вуглецю з прямим або розгалуженим ланцюгом і води, найкраще, у суміші етанол/вода, нагрівають з основним або кислотним реагентом, краще, із лужним гідроксидом або з мінеральною кислотою, найкраще, із гідроксидом натрію або, у випадку застосування кислоти, наприклад, із соляною або сірчаною кислотою, переважно до температури утворення флегми. Після проведення омилення реакційне середовище відокремлюють у вакуумі і залишок обробляють розчинником, придатним для наступного солеутворення, краще, полярним органічним розчинником, найкраще ацетоном, при цьому відповідна кислотна - адитивна сіль випадає в осад.

Наступна реакція Виттіга із застосуванням метилтрифенілфосфонійброміду призводить на наступній стадії до утворення відповідного 4-метилєн-піперидинпохідного 16, що може бути виділене у формі кислотної - адитивної солі, краще, у формі галоїдоводню, найкраще, у формі гідрохлориду.



15

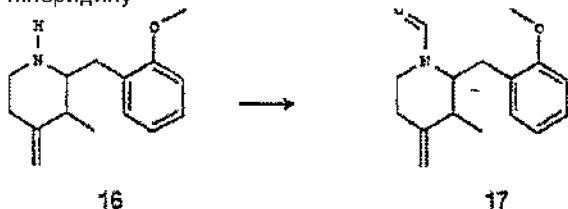
16

Для проведення реакції Виттіга похідне 3-метилєн-піперидону у формі кислотної-адитивної солі, наприклад - у формі гідрохлориду, розчиняють у воді і змішують з основним реагентом або, краще, із його водяним розчином, найкращий для використання концентрований водяний розчин аміаку.

Водяну фазу екстрагують органічним розчинником, що не змішується з водою, - краще галоїдоалканом, найкраще з дихлорметаном. Після сушіння і концентрування у вакуумі залишок в умовах реакції Виттіга розчиняють в інертному реакційному середовищі - краще, у циклічному ефірі, найкраще, у тетрагідрофурані - і проводять реакцію з реагентом Виттіга, що генерує метиленову групу із метилтрифенілфосфонійгалогенідом, найкраще, з метилтрифенілфосфонійбромідом - у присутності основного реагенту, краще, лужного алкоголяту, найкраще, трет-бутилату калію, і в залежності від реакційної здатності використовуваного едукту проводять реакцію при температурі від 0 до 80°C, краще, від 20 до 60°C, найкраще при температурі приблизно 40°C. Після проведення реакції суміш обробляють водою і органічним розчинником, що не змішується з водою, краще, галоїдоалканом, найкраще, дихлорметаном, і потім органічну фазу відокремлюють. Після повної екстракції водяної фази і сушіння об'єднаних екстрактів екстрагент відокремлюють, залишок розчиняють у придатному для утворення кислотної-адитивної солі розчиннику, краще, використовувати для цих цілей алканол із розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом із 1-4 атомами вуглецю, найкращий ізо-пропанол, і обробляють найбільш придатною для цих цілей кислотою, переважно, мінеральною кислотою, наприклад, галоїдоводне-

вою кислотою, найкраще, концентрованою соляною кислотою, і відокремлюють кислотну адитивну сіль продукту реакції Виттіга 16, що викристалізувалася

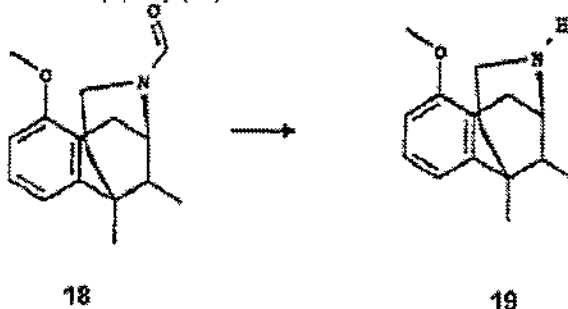
На наступній стадії реакції здійснюють формування піперидину по атому азоту, наприклад, н-бутилформіатом, в результаті чого одержують відповідне похідне N-форміл-3-метил-4-метилепіперидину



Для цього похідне піперидину 16, отримане на попередній стадії, наприклад, у формі гідрогалогеніду, спочатку переводять у відповідну вільну основу шляхом розчинення його у воді й обробки основним реагентом - краще, водним розчином основи, найкраще, концентрованим розчином аміаку, і вільну основу піперидину екстрагують органічним розчинником, краще, галогенованим вуглеводнем, найкраще дихлорметаном. Після сушіння екстракту і відгонки екстрагенту вільну основу виділяють органічним розчинником - наприклад, вуглеводнем, краще, алкиларилом, найкраще, толуолом, обробляють засобом для формування краще алкілформіатом, найкраще, бутилформіатом, і виділяють отриманий продукт реакції 17

При наступній за цим реакції здійснюють циклізацію в присутності відповідних кислот Льюїса - наприклад мінеральних кислот, у першу чергу, бромистоводневої кислоти і переважно, сульфокислот, або алюміній (III) галогенідів, наприклад, трихлористого алюмінію - нарешті на 8 стадії реакції відбувається утворення структури бензоморфану типу 18

На наступній за цим стадії реакції в результаті відщеплення формільної групи відбувається утворення відповідного 4'-метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфану (19)

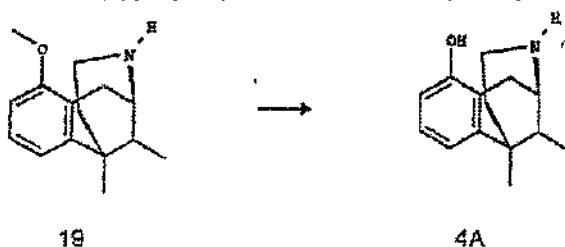


Для цього формілбензоморфан 18 розчиняють у полярному розчиннику, переважно, в алканолі, найкращий, н-пропанол, і обробляють кислотним реагентом, переважно водним розчином мінеральної кислоти, краще концентрованою соляною кислотою, а потім нагрівають. Після видалення формільної групи і концентрування реакційну суміш обробляють водою і екстрагують розчинником, що не змішується з водою, краще ефіром карбо-

нової кислоти, найкраще, етиловим ефіром оцтової кислоти. Очищену таким чином водяну фазу підлугуюють шляхом застосування концентрованого розчину аміаку і екстрагують органічним розчинником, краще, галогенованим вуглеводнем, найкращий, дихлорметан. Після сушіння і концентрування об'єднаних органічних екстрактів виділяють, наприклад, відповідний (-)-4'-метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан (19)

На цій стадії можна здійснити розподіл, якщо це ще не відбулося, суміші стереоізомерів. При цьому поділ можна проводити описаними вище способами, що призводять до розподілу оптичних ізомерів

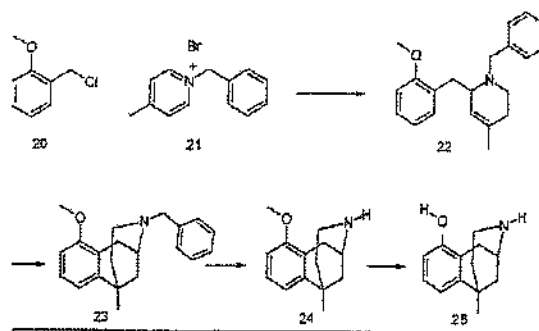
На наступній стадії в отриманому (-)-4'-метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфані (19) у кислому середовищі, краще, у мінеральній кислоті, наприклад, галогеноводневій кислоті, переважно, у бромистоводневій кислоті, відбувається розщеплення ефіру й утворення відповідного фенолу



Розщеплення відбувається в кислому середовищі, причому найбільш себе виправдало застосування для цих цілей мінеральних кислот. Найбільш придатною для цих цілей виявилася бромистоводнева кислота. У результаті реакції омилення можна одержати продукт омилення, наприклад, у формі його гідроброміду

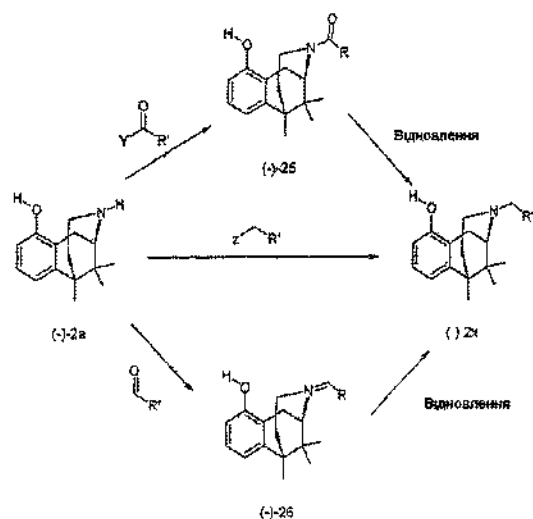
Сполуку 5 одержують, як це зображено на схемі 4

СХЕМА 4



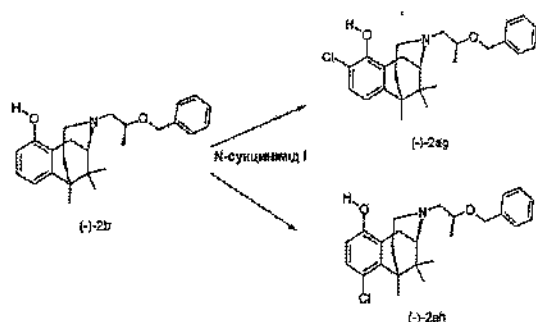
Введення N-замісника відбувається шляхом перетворення вихідних сполуквід 2a до 5a під дією засобів, що ацилюють, у проміжну сполуку 25 із наступним відновленням, або за допомогою прямого алкилювання вихідних сполук від 2a до 5a засобами, що алкилюють, або шляхом перетворення їх під дією альдегідів у сполуку 26 із наступним відновленням. На схемі 5 як приклад вихідної сполуки наведена вихідна сполука (-)-2a

СХЕМА 5



Сполуки даного винаходу можуть бути заміщені в бензоморфановій частині відомими регіо-селективними методами. Прикладом уведення замісника  $R^3$  в сполуку загальної формули I є сполука (-)-2b, наведена на схемі 6

СХЕМА 6



#### Біологічні властивості

Встановлено, що виникаючі внаслідок гіпоксії, аноксії і ішемії ушкодження клітини і зниження її функцій засновані частково на підвищеній синаптичній активності. Шляхом ряду експериментів можна показати, що подібні гіпогікемічні і гіпоксичні стани призводять до великої деполяризації ушкоджених клітин. Внаслідок виниклої деполяризації спостерігається патогенне збільшення внутрішньоклітинного кальцію, а в нейронних тканинах відбувається додаткове посилене вивільнення амінокислот. Залежний від напруги натрієвий канал грає ключову роль у цій послідовності. Так, наприклад, шляхом його блокади можна запобігти деполяризації клітин, завдяки чому знижується проникнення кальцію в нейронні тканини крізь кальцієві канали, які знаходяться в залежності від напруги, і крізь NMDA-рецепторні канали. Подальше зниження проникнення іонів натрію в клітину перешкоджає протитечній роботі кальцій/натрієвого обміну і проникненню кальцію в клітину. У нейронній тканині зниження проникнення іонів натрію в клітину продовжує перешкоджати протитечній роботі переносника глутамату і виві-

льненню глутамату [C P Taylor і B S Meldruwi, TIPS 16 (1995) 309, J Urenjak і T P Obrenovitch Am Soc Phar Exp Ther 48 (1998) 21]

Випадково було встановлено, що сполуки розглянутого винаходу загальної формули I на відміну від відомих сполук [EP-B-0521422] не мають ніякої спорідненості стосовно NMDA-рецептору ( $K_i$  [ $^3H$ ] МК 801  $>10000$ нм). До того ж виявилось, що сполуки розглянутого винаходу є блокаторами залежного від напруги натрієвого каналу. Мова йде при цьому про сполуки, що витискають батрахотоксин (BTX) при високій конкурентній або неконкурентно спорідненості в місці зв'язування в натрієвому каналі. Такі речовини виявляють при блокаді натрієвих каналів "залежність від застосування", тобто, для зв'язування речовин у натрієвому каналі натрієві канали повинні бути спочатку активовані. Максимальна блокада натрієвих каналів досягається лише після кількаразової стимуляції натрієвих каналів. До того ж речовини краще зв'язуються в тих натрієвих каналах, які неодноразово були активовані. Завдяки цьому речовини мають можливість стати активними краще в тих частинах тіла, у яких найбільшою мірою виражена патологія.

У якості тест-системи для виявлення дії, що блокує натрієвий канал, слугує BTX-зв'язування в натрієвому каналі [S W Postma & W A Catterall, Mol Pharmacol 25, 219-224 (1984)], а також експеримент фіксації потенціалу або петч-кламп метод, на прикладі якого може бути показано, що сполуки даного винаходу при «залежному від використання» способі блокують електрично стимульований натрієвий канал [W A Catterall, Trends Pharmacol Sci, 8, 57-65 (1987)].

Крім того, була виявлена нейрозахисна дія сполук розглянутого винаходу шляхом блокади вивільнення глутамату, що індукує вератридин [S Villauneva, P Frenz, Y Dragnic F Orrego, Brain Res 461, 377-380 (1988)]. Вератридин являє собою токсин, який постійно відчиняє натрієвий канал. Останнє обумовлює посилене проникнення іонів натрію в клітину. Через описану вище послідовність виявлене посилене проникнення натрію призводить до підвищеного вивільнення глутамату в нейронній тканині. Сполуки розглянутого винаходу протидіють підвищеному вивільненню глутамату, тобто є антагоністами.

Антиконвульсивні властивості сполук даного винаходу були підтверджені на прикладі судом, викликаних у мишей електрошоком максимальної величини [M A Rogawski & R J Porter, Pharmacol Rev, 42, 223-286 (1990)], нейрозахисні властивості були підтверджені захисною дією на моделі криси - MCAO - [U Pschorn & A J Carter, J, Stroke, Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)].

Відомо, що блокатор натрієвого каналу може бути використаний для лікування циклофренії (маніакально депресивний психоз) [J L Calabrese, C Bowden, M J Woyshville у Psychopharmacology The fourth generation of progress (Eds D E Bloom & J Kupfer) 1099-1111, Raven Press Ltd New York]. Результати підтверджують, що 1,2,3,4,5,6-гексагідро-2,6-метано-3-бензозоцин-10-ол загальної формули I можна використовувати при захворюваннях, пов'язаних із функціональними порушеннями, обумовленими Perezбудженням. До них

відносяться такі захворювання, як аритмія, спазм, серцева і мозкова ішемія, а також нейродегенеративні захворювання різного походження. Серед інших можна назвати епілепсію, гіпоглікемію, плоскію, анексію, мозкові травми, набряк головного мозку, крововилив у мозок (інсульт), асфіксію новонароджених, бічний аміотрофний склероз (хвороба Шарко), хвороба Гунтінгтона, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, циклофренію, гіпотонію, серцевий інфаркт, порушення серцевого ритму, грудну жабу, біль, втрату чутливості і місцеву втрату чутливості.

Найбільш активними є наступні сполуки

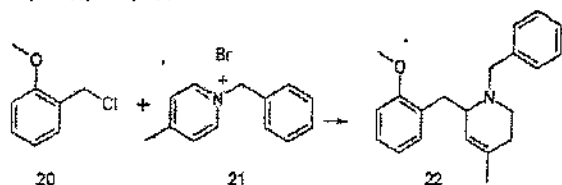
(-)-(1R,2"S)-2-(2"-бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан і

(-)-(1R,2"S)-2-[2"-(2"-,6"-дифторбензил)окси]-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан

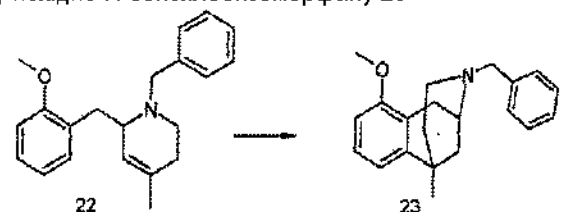
Сполуки даного винаходу можна одержати, виходячи із існуючих методів і способів, описаних у наступних прикладах.

У першу чергу даний винахід і спосіб одержання норбензоморфанів загальної формули 5, що описується нижче, характеризується тим, що

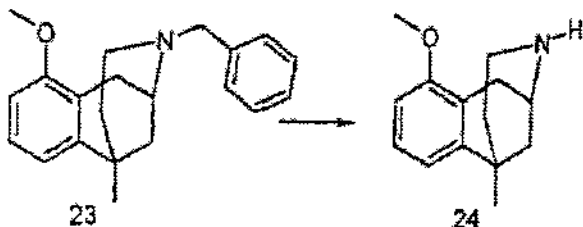
а) о-метоксифлорбензилхлорид (20) за допомогою бензилпіридинбромиду 21 перетворюють у тетрагідропіридин 22



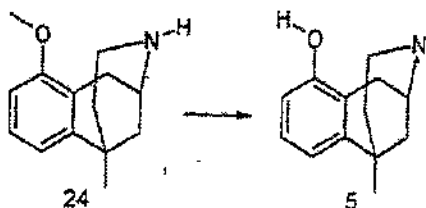
д) ізомеризують похідне тетрагідропіридину 22 у похідне N-бензилбензоморфану 23



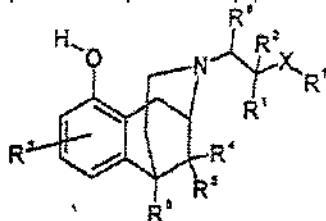
с) дебензилюють аміній азот у похідне метоксибензоморфану 24



д) розщеплюють феноловий ефір 24 і виділяють похідне бензоморфану 5

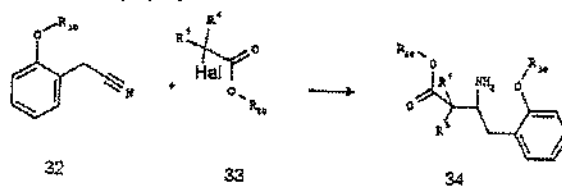


Даний винахід стосується також способу одержання норбензоморфанів загальної формули I

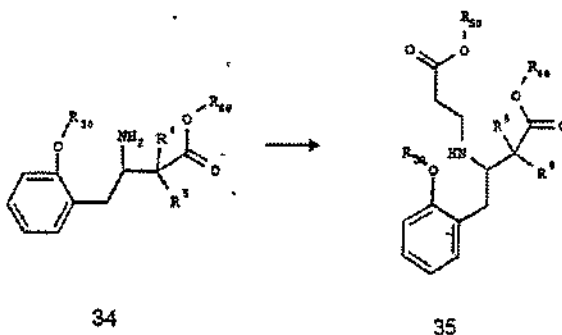


I  
Де

а) бензилціанід загальної формули 32, у якому  $R_{30}$  означає алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, піддають взаємодії з ефіром галоїдокарбонової кислоти загальної формули 33 в умовах реакції Реформатського, де  $R_{40}$  означає алкіл із 1-8 атомами вуглецю або бензил, у присутності алкілгалоїдосилану - краще, триалкілхлорсилану і найкраще, триметилхлорсилану - і порошку цинку в інертному розчиннику - краще, в ефірі або в галоїдовуглеводні, найкраще, у дихлорметані, у присутності селективного по відношенню відновлення імінофункції відновлювального засобу, переважно, у присутності похідного алкілборгідриду, найкраще, у присутності натрійціанборгідриду, - і відокремлюють отриманий ефір карбонової кислоти загальної формули 34

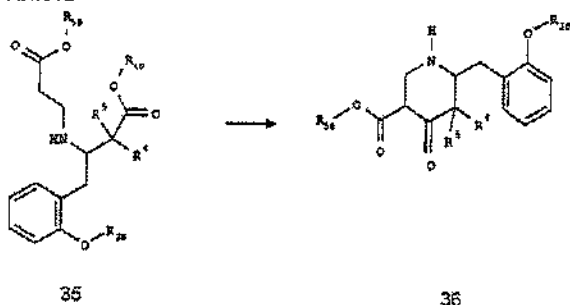


б) здійснюють приєднання ефіру акрилової кислоти до ефіру карбонової кислоти загальної формули 34 за Міхаєлем, у якому  $R_{50}$  означає алкіл із 1-8 атомами вуглецю або бензил, в умовах реакції приєднання Міхаєля в інертному розчиннику при обраних умовах, краще, в алканолі, найкращий для цих цілей етанол, і утворений продукт приєднання за Міхаєлем загальної формули 35 відокремлюють

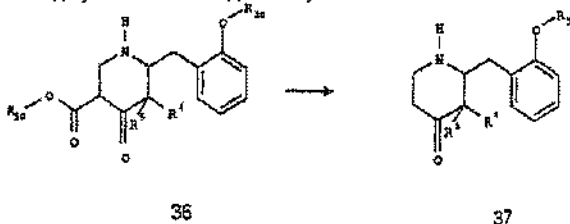


с) отриманий таким способом діефір карбонової кислоти загальної формули 35 в інертному розчиннику - краще, в аліфатичному або ароматичному вуглеводні, найкраще толуол - у присутності основної сполуки, краще, у присутності лужних алкохолів і спиртів з прямим або розгалуженим

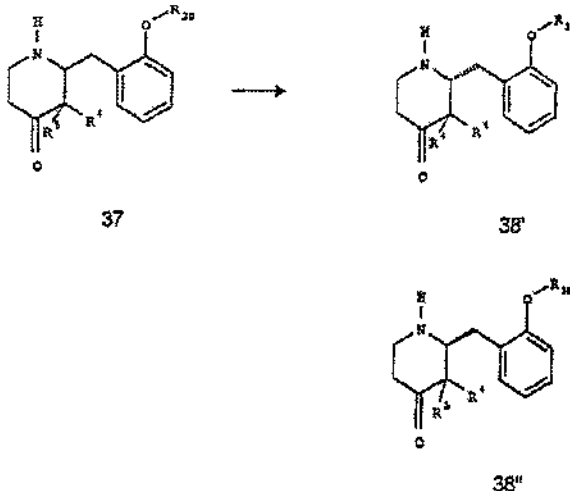
ланцюгом з 1-4 атомами вуглецю, найкраще, у присутності трет-бутилату калію, конденсують в умовах ефірної конденсації за Дикманом і отримане похідне піперидону загальної формули 36 виділяють



д) похідне піперидону 36 у кислотному або лужному середовищі - краще, у присутності лужного гідроксиду або мінеральної кислоти, найкраще, у присутності гідроксиду натрію, у полярному розчиннику або суміші розчинників, краще, у суміші спиртів із 1-4 атомами вуглецю з прямим або розгалуженим ланцюгом і води, найкраще, у суміші етанолу і води - омилюють при нагріванні з утворенням відповідного похідного піперидону - ефіру загальної формули 37 і декарбоксилують, виділяючи за певних умов із застосуванням кислоти відповідну кислотну-адитивну сіль

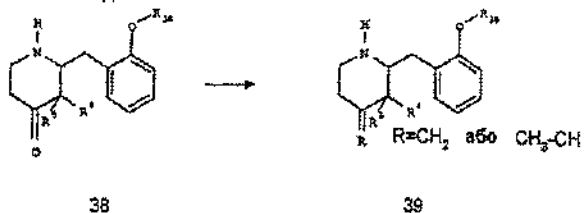


е) у разі потреби, отриману таким способом суміш стереоізомерів після виділення у визначених умовах енантімерних вільних основ розчиняють в інертному у відношенні розділення стереоізомерів реакційному середовищі і додають відповідний стереоізомер органічної кислоти, здатної утворювати сіль із стереоізомером із енантімерної суміші, і виділяють бажаний стереоізомер у формі його адитивної солі з оптично активною кислоту

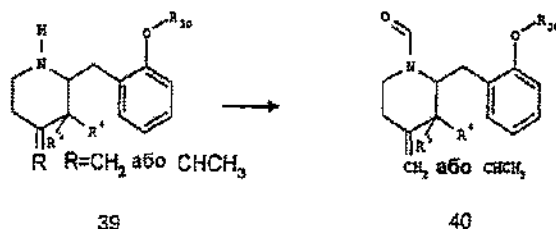


ф) отримані таким чином стереоізомер 38' або

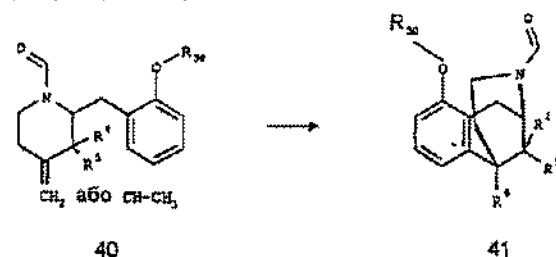
38'' або ізомерна суміш 38 після вивільнення із кислотну-адитивної солі, що не містить енантіомерів, піддають взаємодії в інертному розчиннику з реагентом Віттіга, що генерує  $\text{CH}_2 =$  або  $\text{CH}_3\text{-CH=}$  групу, краще, етилтрифенілфосфонійгалогенідом або метилтрифенілфосфонійгалогенідом, найкраще, із метилтрифенілфосфонійбромідом або з етилтрифенілфосфонійбромідом, у присутності основного реагенту - краще, у присутності лужного алколюату, найкраще, трет-бутилату калію - в інертному реакційному середовищі - краще в циклічному ефірі, найкраще, у тетрагідрофурані, і виділяють отриманий продукт реакції 39 або відповідний стереоізомер у формі відповідної кислотну-адитивної солі



д) отриманий у результаті реакції Віттіга алкен 39 спочатку звільняють від кислотну-адитивної солі і вільну основу 39 розчиняють в органічному розчиннику - краще, у галоїдовуглеводні, найкраще, у дихлорметані, далі проводять реакцію формулювання засобом для формулювання - краще, із н-бутилформіатом - по піперидиновому азоту і виділяють продукт реакції 40 або відповідний стереоізомер



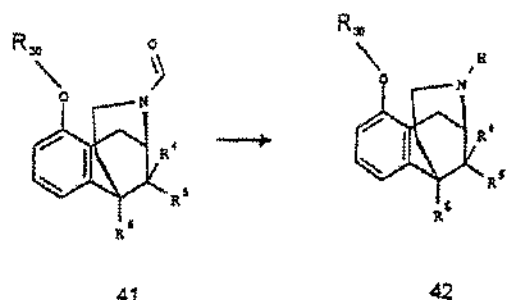
h) отримане таким способом формольне похідне 40 або відповідний стереоізомер розчиняють при використанні мінеральної кислоти або кислоти Льюїса - краще хлориду алюмінію (III) - в інертному розчиннику, краще, у галоїдовуглеводні, найкраще в дихлорметані, циклізують і виділяють отриманий продукт циклізації 41



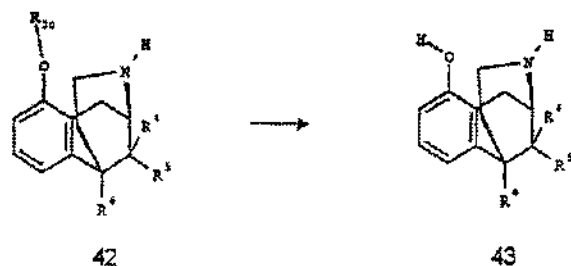
і) отримане в результаті циклізації похідне бензоморфану розчиняють у полярному розчиннику - краще, в алканолі з 1-4 атомами вуглецю, найкраще, у н-пропанолі - і здійснюють реакцію з використанням кислотної сполуки, краще, із водяним розчином мінеральної кислоти, найкраще, з кон-



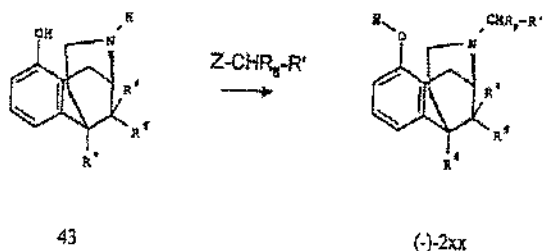
центрованою соляною кислотою, і отриманий у результаті деформілування норбензоморфан 42 виділяють у формі кислотної-адитивної солі



л) якщо на цій стадії ще не відбулося розділення стереоізомерів, то стереоізомери розділяють відомим методом, і після виділення вільної бензоморфанової основи розщеплюють фенольний ефір кислотною сполукою, краще, мінеральною кислотою і найкраще, бромистоводневою кислотою, із подальшим виділенням продукту розщеплення 43



к) продукт розщеплення 43 взаємодіє із сполукою формули  $Z-CH(R)_2-R^1$  із заміщенням по атому азоту вторинного аміну, де Z означає групу, що видаляється, краще, галоген, такий як хлор, бром, йод, або органічний сульфонат, краще, трифторметансульфонат, і  $R^1$  означає  $-CR^2R^3R^4$ ,

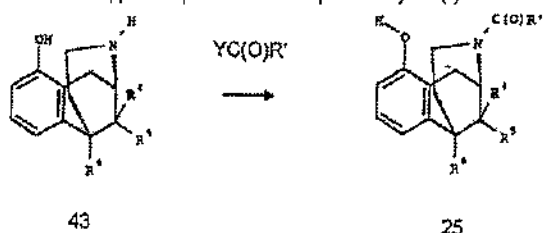


43

(-)-2xx

або

вступає в реакцію обміну із сполукою формули  $YC(O)R^1$  із заміщенням по атому азоту вторинного аміну, де Y означає групу, що видаляється, краще, галоген, такий як хлор, бром, йод, або органічний сульфонат, краще, трифторметансульфонат, і  $R^1$  означає  $-CR^2R^3R^4$ , і карбонільна сполука відновлюється до зображеної вище сполуки (-)-2xx

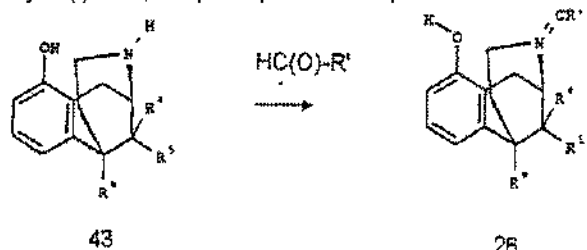


43

25

або

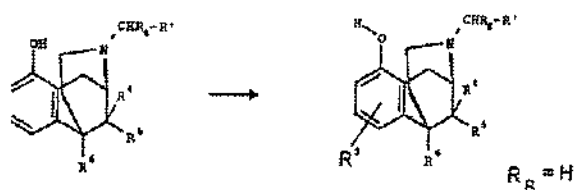
вступає в реакцію обміну з альдегідом загальної формули  $HC(O)R^1$ , у якій  $R^1$  означає  $CR^2R^3R^4$ , і отриману основу Шіффа 26 відновлюють до сполуки (-)-2xx, як це зображено вище



43

26

л) у даному випадку в умовах електрофільного заміщення вводять замісник  $R_8$



(-)-2xx

1

З даного опису фахівець одержить представлення про інші, різні способи. Треба, однак, підкреслити, що дані приклади і їх опис не мають на меті обмежити винахід, а лише пояснюють і роз'яснюють винахід

Це стосується також змісту Німецької патентної заявки DE 197 40 110 4, на основі якої встановлюється пріоритет даної заявки

Приклади

Приклад 1 Етиловий ефір 3-аміно-4-(2-метоксифеніл)-2-метилбутанової кислоти (13)

До 150г цинку в 1,5л абсолютного дихлорметану в атмосфері азоту додають 15мл триметилхлорсилану і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі додають 900мл абсолютного тетрагидрофурану (ТГФ) і нагрівають до температури 42°C. Додають по краплях суміш, що містить 147г (1,0моль) 2-метоксифенілцианіду (11) і 362г (2,0моль) етилового ефіру 2-бромпропаної кислоти в 100мл ТГФ і потім нагрівають із зворотним холодильником ще 2 години при флегмоутворенні. Далі охолоджують, декантують від надлишку цинку і обробляють 70г (1,8моль) броміду натрію при температурі 5°C. Потім додають по краплях 250мл етанолу (спостерігається газотворення). Далі реакцію продовжують ще 3 години при температурі 5°C, повільно додають 1л 2N соляної кислоти, фази відокремлюють і дворазово екстрагують водяну фазу 200мл дихлорметану. З'єднують органічні фази відкачують у вакуумі розчинник, залишок обробляють льодом і толуолом і концентрованим амонієм доводять до лужної реакції середовища. Фази розділяють і водяну фазу дворазово екстрагують 800мл толуолу. Об'єднані органічні фази сушать сірчанокислим магнієм і відкачують розчинник у вакуумі. Вихід 149г (61%) масла

Приклад 2 Етиловий ефір 3-(2-

етоксикарбонілетил) аміно-4-(2-метокси-феніл)-2-метилбутанової кислоти (14) 148г(0,6моль) Етилового ефіру 3-аміно-4-(2-метоксифеніл)-2-метилбутанової кислоти (13) і 119г(1,2моль) етилового ефіру акрилової кислоти розчиняють у 250мл абсолютного етанолу і нагрівають із зворотним холодильником протягом 6 годин при флегмоутворенні. Потім концентрують у вакуумі. Залишок ще раз обробляють 300мл толуолу і повторно концентрують у вакуумі. У результаті виділяють 210г(100%) бажаного продукту у вигляді масла.

Приклад 3 2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-піперидон (15) 210г (0,6моль) етилового ефіру 3-(2-етоксикарбонілетил) аміно-4-(2-метоксифеніл)-2-метилбутанової кислоти (14) розчиняють у 3 л толуолу і відокремлюють приблизно 100мл суміші розчинник/вода. Потім охолоджують до 70°C, додають 80г (0,7моль) трет-бутилату калію і нагрівають протягом 30 хвилин до 105°C, причому етанол, що утворився, відганяють. Потім охолоджують і відкачують розчинник у вакуумі. Залишок обробляють 400мл етанолу і 200мл 40%-ного розчину ідкого натра і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Спирт відкачують у вакуумі і водяну фазу екстрагують тричі 400мл діетилового ефіру. Об'єднані органічні фази сушать сірчанокислим магнієм і відкачують розчинник у вакуумі. Вихід складає 109г(78%) у вигляді масла.

Приклад 4 (+)-4-Етилен-2-(2-метоксифеніл) метил-3,3-диметил-піперидин ((+)-7) 74,2г(200ммоль) Етил-трифенілфосфонійбромід суспендують у 200мл абсолютного тетрагідрофурану і додають в атмосфері азоту 80мл 2,5N розчину н-бутиллітію в гексані. Перемішують протягом 30 хвилин при 30°C, потім додають розчин, що містить 23г(93ммоль) піперидону (+)-6 у 100мл ТГФ. Реакція продовжується ще 12 годин при кімнатній температурі, додають 100мл води і відкачують у вакуумі ТГФ. Залишок екстрагують тричі 200мл оптового ефіру і об'єднані органічні екстракти промивають 50мл води, сушать сірчанокислим магнієм і розчинник відкачують у вакуумі. Залишок очищають, використовуючи колонку миттєвого випаровування (300мл силкагелю, 4л циклогексан/етилацетат 3:1). Бажаний продукт виділяють у вигляді масла з виходом 17,4г(72%).

Аналогічно прикладу 4 одержують 2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-метилен-піперидин (16), використовуючи 20,1г (56ммоль) метил-трифенілфосфонійбромід, 6,3г(56ммоль) трет-бутилату калію і 11г(47ммоль) 2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-піперидон (15) у 200мл абсолютного ТГФ. Продукт кристалізується у вигляді оксалату з ацетону. Вихід 13,1г(87%), Тпл 145°C.

Приклад 5 (+)-4-Етилен-М-форміл-2-(2-метоксифеніл) метил-3,3-диметил-піперидин ((+)-8)

3,5г(12,6ммоль) (+)-4-Етилен-2-(2-метоксифеніл) метил-3,3-диметил-піперидину (7) перемішують протягом 4 годин при температурі 80°C з 20мл н-бутилформіату.

Потім откачують вакуумним насосом. Залишається 3,6г(100%) бажаного продукту у вигляді масла.

Аналогічно прикладу 5 одержують N-форміл-2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-метилен-піперидин (17), використовуючи 8г(34ммоль) 2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-метилен-піперидину (16) у якості основи і 30мл н-бутилформіату. Вихід 9,1г(100%) у вигляді масла.

Приклад 6 N-бензил-2-(2-метоксифеніл) метил-4-метил-піперидин-3-ден (22)

8,0г(250ммоль) Магнієвої стружки і трохи йоду попередньо вносять у 150мл ефіру. Після цього додають по краплях 31,32г(200ммоль) 2-метоксibenзилхлориду в 50мл ефіру таким чином, щоб суміш злегка кипіла. Витримують у такому стані 1 годину. Отриманий таким чином реактив Гріньяра швидко по краплях додають в охолоджену до -10°C суспензію 52,8г (200ммоль) Ы-бензил-4-металпіридинбромід у 100мл ефіру в атмосфері азоту. Після цього реакцію продовжують 2,5 години. Потім усю реакційну суміш додають до 200мл 10%-ного розчину хлориду амонію. Органічну фазу відокремлюють і водний розчин ще двічі екстрагують 100мл ефіру. Об'єднані органічні фази сушать сульфатом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Щоб уникнути окислення видалення розчинника ведуть у роторному випарнику в атмосфері азоту. Залишок відразу ж розчиняють у 250мл метанолу і додають 9,5г (250ммоль) боргідриду натрію і 20мл 2N ідкого натра. Протягом ночі перемішують при кімнатній температурі і концентрують у вакуумі. Водний залишок двічі екстрагують в 150мл ефіру і об'єднану органічну фазу концентрують у вакуумі. Залишок обробляють етилацетатом і екстрагують п'ятикратно 150мл 2N соляної кислоти. Об'єднану водяну фазу доводять ідким натром до лужної реакції і двічі екстрагують 200мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать сірчанокислим магнієм (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник відкачують у вакуумі. Залишок очищають, проводячи фільтрацію крізь 200мл силкагелю і використовуючи в якості елюювального засобу ефір. Одержують 31г(51%) бажаного продукту у вигляді масла.

Приклад 7 (-)-5-Етил-2-форміл-4'-метокси-9,9-диметил-6,7-бензоморфан ((-)-9) 3,6г(12,6ммоль) (+)-4-Етилен-N-форміл-2-(2-метоксифеніл) метил-3,3-диметил-піперидину (8) змішують із 35мл метансульфонової кислоти і перемішують протягом 3 годин при температурі 80°C. Потім охолоджують і виливають реакційну суміш на 50г льоду. Нейтралізують амонієм і екстрагують дворазово 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти ще раз промивають 50мл води, сушать сірчанокислим магнієм і розчинник відкачують у вакуумі. Залишок очищають, пропускаючи крізь колонку миттєвого випаровування 50мл силкагелю, елюювальний засіб 750мл циклогексану/оптового ефіру 3:1. Відокремлюють бажаний продукт у вигляді масла, вихід 2,1г(58%). Аналогічно прикладу 7 одержують

N-форміл-4'-метокси-5,9-диметил-6,7-метил-4-бензоморфан (18), використовуючи 5,0г(19ммоль) -N-форміл-2-(2-метоксифеніл) метил-3-метил-4-метилен-піперидину (17) і 30мл метансульфонової кислоти. Виділяють 4,8г(96%) бажаного продукту (масло) у вигляді суміші з 90% α-епімеру і 10% β-епімеру N-Бензил-4'-метокси-9-метил-6,7-бензоморфан-оксалат (23 ОХ), використовуючи 31г (100ммоль) N-бензил-2-(2-

метоксифеніл) метил-4-метил-піпери-3-дену (22) і 100мл метансульфонової кислоти. Залишок розчиняють у 100мл метанолу і кип'яють протягом короткого часу з 60активованого вугілля і гарячим просмоктують крізь силікагель. Розчинник відкачують у вакуумі, залишок розчиняють в ефірі і при обробці щавлевою кислотою випадає оксалат. Одержують 30г (75%) продукту, Т пл 152°C (МК1-11).

Приклад 8 4'-Метокси-9-метил-6,7-бензоморфан-оксалат (24 ОХ) Розчиняють 30г 75 (ммоль) N-бензил -4'-метокси-9-метил-6,7-бензоморфан-оксалату (23 ОХ) у 600мл метанолу і підрують при температурі 60°C і тиску 5 бар, використовуючи 3г10% паладію на вугіллі (Pd/вугіллі). Охолоджують до 5°C і відсмоктують продукт, що випав в осад. Одержують 17г(56%) продукту, Т пл 250°C(МК1-15).

Приклад 9 (-)-5-Етил-4'-метокси-9,9-диметил-6,7-бензоморфан ((-)-10)

2,0г(6,9ммоль) (-)-5-Етил-2-форміл-4'-метокси-9,9-диметил-6,7-бензоморфану (9) розчиняють у 30мл n-пропанолу і 10мл концентрованої соляної кислоти і нагрівають протягом 2 години в мікрохвильовій печі потужністю 300 ватт. Потім розчинник відкачують у вакуумі, залишок обробляють 15мл крижаної води і екстрагують двічі 20мл оцтового ефіру. Водяну фазу нейтралізують концентрованим амонієм і екстрагують тричі 20мл оцтового ефіру. Об'єднані органічні екстракти сушать сірчанокислим магнієм і розчинник відкачують у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні і під дією соляної кислоти випадає в осад гідрохлорид. Вихід 1,7г(82%), Т пл >250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 43,0^\circ$  (C=1 у метанолі). Аналогічно прикладу 9 одержують 4'-метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан (19),

використовуючи 4,8г(18ммоль) N-форміл-4'-метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфану (18), 50мл n-пропанолу і 50мл концентрованої соляної кислоти. Нагрівають протягом 8 годин із зворотним холодильником. Вихід 2,9г(57%) Одиничну пробу за допомогою щавлевої кислоти переводять у відповідний оксалат (НВ), що має точку плавлення 229°C.

Приклад 10 (-)-1R, 9 a)-4'-Метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан ((-)-19)

9,5г (41ммоль) 4'-Метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфану (19) розчиняють у 80мл етанолу і змішують із 6,2г(41ммоль) R-(+)-винної кислотою. Кристали, що випали в осад, відсмоктують і дворазово перекристалізують із метанолу. Вихід 2,6г (17%), Т пл 236°C,  $n_D^{20} > 98\%$  (визначають за допомогою ЯМР-спектроскопії, використовуючи вільну основу з додаванням Shift-reagenta). Тартрат розчиняють у воді, за допомогою карбонату калію одержують вільну основу, екстрагують двічі 50мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушать сірчанокислим магнієм і розчинник відкачують у вакуумі. Одержують 1,6г вільної основи.

Приклад 11 (-)-1R, 9a)-4'-Гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідробромід ((-)-4aBr)

1,5г(6,5ммоль) (-)-4'-Метокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфану ((-)-19) нафивають із 15мл 48%-ного розчину бромистоводневої кислоти протягом 2 годин із зворотним холодильником. Потім концентрують у вакуумі і залишок розводять ТГФ. Одер-

жують 1,5г(78%) бажаного продукту у вигляді гідроброміду (аморфний осад).

Аналогічно прикладу 11 одержують 4'-гідрокси-9-метил-6,7-бензоморфан-гідробромід (5aBr),

розчиняючи 9,5г(31ммоль) 4'-метокси-9-метил-6,7-бензоморфан-оксалату (24ОХ) у невеликій кількості води з наступним переведенням у вільну основу, використовуючи 7гкарбонату калію. Екстрагують тричі 200мл етилацетату і відкачують розчинник з об'єднаної органічної фази. Потім обробляють 30мл 48%-ного розчину бромистоводневої кислоти. Одержують 6,1г(70%) бажаного гідроброміду, Т пл 227°C.

Приклад 12 (-)-1R, 9a, 2'S)-2-(2'-Бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-4bCl)

0,75г(2,5ммоль) (-)-4'-Гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідроброміду ((-)-4aBr) суспендують у 15мл дихлорметану і змішують із 3мл N-метилморфоліну. Через 30 хвилин охолоджують до -5°C і повільно по краплях додають розчин 1,1г (5,5ммоль) хлориду (-)-S-2-бензилоксипропіонової кислоти у 10мл дихлорметану. Перемішують ще протягом 30 хвилин при температурі 5°C, обробляють 20мл 2N соляної кислоти і відокремлюють органічну фазу. Органічну фазу сушать сірчанокислим магнієм, розчинник відкачують у вакуумі, а залишок розчиняють у 40мл ТГФ. До цього розчину додають 0,5г(13ммоль) літій алюміній гідриду (LiAlH<sub>4</sub>), при цьому температура підвищується до 35°C. Реакцію продовжують ще 30 хвилин, змішують із 0,4мл води і 0,2мл 5 N ідкого натра і відокремлюють від неорганічного осаду. Осад промивають 100мл ТГФ і об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі. Залишок розводять у 100мл ефіру, сушать сірчанокислим магнієм і під дією соляної кислоти випадає гідрохлорид. Кристали відокремлюють і промивають ацетоном. Вихід 0,6г(55%), Т пл 227°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 13,3^\circ$  (C=1 у метанолі).

Аналогічно прикладу 12 одержують

(-)-1R, 9a, 2'R)-2-(2'-бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-4cCl),

використовуючи 0,75г(2,5ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідрохлориду ((-)-4aBr) і 1,1г(5,5ммоль) хлориду (+)-R-2-бензилоксипропіонової кислоти.

Вихід 0,7г(65%), Т пл 217°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 76,1^\circ$  (C=1 у метанолі).

(-)-1R, 9a-4'-Гідрокси-5,9-диметил-2-[2-(2-фенокси)етокси]етил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-4dCl),

використовуючи 0,75г(2,5ммоль)(-)-4'-гідрокси-5,9-диметил-6,7-бензоморфан-гідроброміду ((-)-4aBr) і 1,1г(5,5ммоль) феноксиетоксиацетилхлориду.

Вихід 0,2г (20%) аморфного порошку.

(-)-1R, 2'S)-2-(2'-Бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2bCl),

використовуючи 1,6г(6,9ммоль) 4'-гідрокси-5,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 2,3г(11,6ммоль) хлориду (-)-S-2-бензилоксипропіонової кислоти.

використовуючи 1,0г(4,3ммоль) (-)-4'-гідрокси-

5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,2г(8ммоль) хлориду 4-феноксимасляноїкислоти Вихід 0,7г(39%), Тпл 250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 82,8^\circ$  (C=1 у метанолі)

(-)-(1R)-2-(2''-(2'''-бензилокси)етил-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2pCl), використовуючи 2,3г(10ммоль)(-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 4,3г(22ммоль) 2-бензилоксиацетилхлориду Вихід 2,5 г(62%), Тпл 253°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 78,1^\circ$  (C=1 у метанолі)

(-)-(1R)-2-(2''-(2'''-дифторбензилокси)етил-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2qCl), використовуючи 1,2г(5ммоль)(-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,1г(5ммоль) 2-(2',6'-дифторбензилоксиацетилхлориду Вихід 1,5г(68%), Тпл 248°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 71,0^\circ$  (C=1 у метанолі)

(-)-(1R)-2-(3''-(2'''-6'''-дифторфеніл)пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2rCl), використовуючи 1,9г(8,2ммоль)(-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,7г(8,3ммоль) 3-(2',6'-хлориду дифторфенілпропіонової кислоти Вихід 1,6г(46%), Тпл >250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 68,6^\circ$  (C=1 у метанолі)

Приклад 13 (+)-(1R, 2''S)-2-(2''-бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5-метил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((+)-5bCl) і (+)-(1S,2''S)-2-(2''-бензилокси)-пропіл-4'-гідрокси-5-метил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((+)-5cCl)

5,1г(17ммоль) 4'-гідрокси-9-метил-6,7-бензоморфан-гідроброміду (5a Br) і 1,7г(17ммоль) N-метилморфоліну розчиняють у 20мл ДМФ і охолоджують до -5°C. Потім повільно по краплях додають приготовлений при -5°C розчин 3,5г(19ммоль) (-)-S-2-бензилоксипропіонової кислоти, 1,8г(19ммоль) метилового ефіру хлормурашиної кислоти і 2,0г(19ммоль) N-метилморфоліну у 20мл дихлорметану. Реакцію продовжують при кімнатній температурі протягом години, розчинник відкачують у вакуумі, обробляють 60мл дихлорметану, екстрагують двічі 20мл 2N соляної кислоти і один раз 20мл води. Органічну фазу сушать сірчанокислим магнієм і відкачують у вакуумі розчинник. Після додавання невеликої кількості ефіру викристалізовується продукт з Тпл 110°C, який відкачують і обробляють 80мл тетрагідрофурану (ТГФ). До цього розчину додають 0,8г(21ммоль) літійалюмінійгидриду (LiAlH<sub>4</sub>), при цьому температура підвищується до 35°C. Реакцію продовжують 1 годину, потім додають 25мл води і 25мл 40%-ного розчину тартрату натрію. Органічну фазу відокремлюють, водяну фазу двічі екстрагують 100мл ефіру і об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі. Залишок обробляють 100мл ефіру, сушать сірчанокислим магнієм і під дією соляної кислоти висаджують гідрохлорид. Кристали відокремлюють і перекристалізовують із ізопропанолу. Одержують 1,1г(17%) (+) 5bCl, Тпл 246°C,  $[\alpha]_D^{25} = (+) 11,8^\circ$  (C=1 у метанолі). Маточник концентрують, виділяють основу і здійснюють хроматографію (300гсипікагелю, етилаце-

тат/циклогексан 1:3). Повторно під дією соляної кислоти висаджують гідрохлорид. Одержують 0,3г(5%) (+)-5cCl, Тпл 241°C,  $[\alpha]_D^{25} = (+) 52,4^\circ$  (C=1 у метанолі). Аналогічно прикладу 13 одержують

(+)-(1R,2''S)-2-[2''-(2'''-6'''-дифторбензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5-метил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((+)-5dCl) і (+)-(1S,2''S)-2-(2''-(2'''-6'''-дифторбензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5-метил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((+)-5eCl), використовуючи 4,0г(14ммоль) 4'-гідрокси-5-метил-6,7-бензоморфан-гідроброміду (5a Br) і 3,0г(14ммоль) (+) R-2-(2',6'-дифторбензилокси)пропіонової кислоти. Одержують 0,3г(5%) (+)-5dCl, Тпл 122°C,  $[\alpha]_D^{25} = (+) 20,9^\circ$  (C=1 у метанолі), і 1,8г(30%) суміші (+)-5dCl і (+)-5eCl, Тпл 194°C,  $[\alpha]_D^{25} = (+) 42,2^\circ$  (C=1 у метанолі).

Приклад 14 (-)-(1R)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-2-[2''-(2'''-фенокси)етокси]етил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2uCl)

1,5г(6,5ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,5г(7,5ммоль) 2-(2'-фенокси)етокси-етилхлориду розчиняють у 20мл диметил-формаміду (ДМФ) додають каталітичну кількість йодистого калію і 1гкарбонату калію. Суміш перемішують протягом 5 годин при 130°C, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок обробляють 100мл води, тричі екстрагують 100мл етилацетату й об'єднані органічні екстракти промивають ще раз 50мл води, сушать сірчанокислим магнієм, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок розчиняють у 40мл ефіру і під дією соляної кислоти випадає в осад гідрохлорид.

Вихід 1,4г(50%) Тпл 190°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 81,1^\circ$  (C=1 у метанолі)

Аналогічно прикладу 14 одержують

(+)-(1S)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-2-[2''-(2'''-фенокси)етокси]етил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((+)-2vCl), використовуючи 1,5г(6,5ммоль) (+)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((+)-2a) і 1,5г(7,5ммоль) 2-(2'-фенокси)етокси-етилхлориду.

Вихід 1,8г(64%), Тпл 190°C,  $[\alpha]_D^{25} = (+) 81,0^\circ$  (C=1 у метанолі)

(-)-(1R, 2''S)-2-[2''-(2'''-ціанобензил)окси]пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2wCl),

використовуючи 0,8г(3,4ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,0г(3,7ммоль) 2-(2'-ціанобензил)оксипропілового ефіру S-метансульфонової кислоти. Вихід 0,2г(13%), Тпл 234°C.

(-)-(1R)-2-[2''-(2'''-циклогексилокси)етокси]етил-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2xCl),

використовуючи 1,0г(4,3ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,1г(5,4ммоль) 2-(2'-циклогексилокси)етокси-етилхлориду.

Вихід 0,7г(37%) Тпл 204°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 71,1^\circ$  (C=1 у метанолі)

(-)-(1R)-2-[2''-(2'''-(2,6-дифторфенокси)етокси)етил]-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2yCl),

використовуючи 2,3г(10ммоль) (-)-4'-гідрокси-

5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 2,8г(12ммоль) 2-(2'-(2,6-дифторфенокси) етокси - етилхлориду

Вихід 2,3г(49%), Т пл 183°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 73,3^\circ$  (C=1 у метанолі)

((-)-(R)-2-[2'-(2,6-дифторфенокси)етил]-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2zCl),

використовуючи 1,2г(5ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,4г(9,8ммоль) 2-(2,6-дифторфенокси) етилхлориду

Вихід 0,3г(14%), Т пл 241 °C

((-)-(1R)-2-(2'-Циклогексилокси)етил-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2aaCl),

використовуючи 1,2г(5ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,1г(6,8ммоль) 2-циклогексилокси-етилхлориду

Вихід 0,8г(41%), Т пл >250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 71,1^\circ$  (C=1 у метанолі)

((-)-(1R)-2-[2'-(2"-Трет -бутилокси)етокси] етил-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2acCl),

використовуючи 1,5г(6,4ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,4г(7,7ммоль) 2-(2'-трет -бутилокси) етокси) етилхлориду

Вихід 0,8г(30%), Т пл 209°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 72,4^\circ$  (C=1 у метанолі)

Приклад 15 ((-)-(1R)-5-Етил-4'-гідрокси-9,9-диметил-2-(2-(2-фенокси)етокси)-етил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид (3bCl)

1,0г(3,4ммоль) (-)-5-Етил-4'-метокси-9,9-диметил-6,7-бензоморфану (10) нагрівають із 20мл 48%-ної бромистоводневої кислоти протягом 2 годин із зворотним холодильником. Потім концентрують у вакуумі і залишок двохразово розчиняють 20мл етанолу і знову концентрують. Обробляють 20мл диметилформаміду (ДФМ), додають 800мг (4,0ммоль) 2-(2-фенокси) етокси-етилхлориду в 10мл ДФМ, каталітичну кількість йодистого калію і 1гкарбонату калію. Суміш перемішують протягом 4 годин при 80°C, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок обробляють 100мл води, тричі екстрагують 100мл етилацетату і об'єднані органічні екстракти промивають ще раз 50мл води, сушать сірчанокислим магнієм, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок розчиняють у 40мл ефіру і під дією соляної кислоти випадає гідрохлорид. Вихід 1,0г(66%) Т пл 90°C (із розкладанням)

Приклад 16 ((-)-(1R)-4'-Гідрокси-2-(2"-фентетил)-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2adCl)

1,0г(4,3ммоль) (-)-4'-Гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,0г (8,3ммоль) фенілацетальдегіду розчиняють у 20мл метанолу, пропускають крізь молекулярне сито і перемішують протягом 3 годин при температурі утворення флегми. Потім відфільтровують за допомогою молекулярного сита, і фільтрат змішують із 0,6г(9,5ммоль) ціанборпдиду натрію і 1,2мл крижаної оцтової кислоти. Витримують 12 годин, розбавляють 20мл 4N соляної кислоти і концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють невеликою кількістю ацетону і кристали відсмоктують

Вихід 0,9г(56%), Т пл, 250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 80,04^\circ$  (C=1 у метанолі)

Аналогічно прикладу 16 одержують ((-)-(1R)-4'-гідрокси-2-(2"-фенілпропіл)-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2aeCl),

використовуючи 1,0г(4,3ммоль) (-)-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a), 1,2г(8,9ммоль) 3-фенілпропіональдегіду і 0,6г(9,5ммоль) ціанборпдиду натрію. Вихід 0,8г(48%), Т пл >250°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 75,1^\circ$  (C=1 у метанолі)

Приклад 17 ((-)-(1R)-4'-Гідрокси-2-[2'-(2"-феніламіно)етокси] етил-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2aeCl2)

1,3г(5,6ммоль) -4'-Гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфану ((-)-2a) і 1,7г(5,6ммоль) 2-(N-феніл-2"-трет -бутоксикарбоніламіно) етоксietiлхлориду розчиняють у 50мл ДФА, додають каталітичну кількість йодистого калію і 1гкарбонату калію. Суміш перемішують протягом 7 годин при 110°C, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок розводять у 100мл води, тричі екстрагують 100мл етилацетату і об'єднані органічні екстракти промивають ще раз 50мл води, сушать сірчанокислим магнієм, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок очищають у колоні миттєвого одноразового випаровування (120мл силікагелю, етилацетат/циклогексан 1/1) і перемішують із 50мл концентрованої соляної кислоти протягом 30 хвилин при температурі утворення флегми. Потім розбавляють 150мл крижаної води, одноразово струшують із 50мл етилацетату (органічну фазу відкидають), доводять до лужної реакції концентрованим амонієм. Екстрагують тричі 100мл етилацетату, об'єднані органічні екстракти сушать сірчанокислим магнієм, розчинник відкачують у вакуумі. Залишок розчиняють у 10мл етанолу і під дією соляної кислоти випадає в осад гідрохлорид. Вихід 0,7г(27%) Т пл 112°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 75,8^\circ$  (C=1 у метанолі)

Приклад 19 ((-)-(1R, 2"S)-2-(2"-бензилокси)пропіл-3'-хлор 4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2aqCl) і ((-)-(1R, 2"S)-2-(2"-бензилокси)пропіл-1'-хлор-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлорид ((-)-2ahCl) 3г (7,3ммоль) ((-)-(1R, 2"S)-2-(2"-бензилокси)пропіл-4'-гідрокси-5,9,9-триметил-6,7-бензоморфан-гідрохлориду ((-)-2bCl) і 1,0г(7,3ммоль) N-хлорсукциміду суспендіують у 70мл крижаної оцтової кислоти і перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, причому суспензія переходить у розчин. Потім суміш концентрують у вакуумі, залишок розбавляють 100мл крижаної 2N ідокого натрію і струшують із 100мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать сірчанокислим магнієм і розчинник відкачують у вакуумі. Потім залишок хроматографують на силікагелі (180г силікагелю, циклогексан/етилацетат 5/1). Цільові фракції концентрують, залишок розчиняють у 15мл ацетону і під дією соляної кислоти випадає в осад гідрохлорид. Одержують 0,4г(12%) ((-)-2aqCl), Т пл 204°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 21,5^\circ$  (C=1 у метанолі), і 0,6г(18%) ((-)-2ahCl), Т пл 258°C,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 4,6^\circ$  (C=1 у метанолі)

Нижче наведені деякі приклади для приготування фармацевтичних композицій із використан-

ням активної діючої речовини

Таблетки

Активна речовина відповідно до загальної формули I

20мг

Стеарат магнію

1мг

Лактоза

190мг

Розчин для ін'єкцій

Активна речовина відповідно до загальної формули I

0,3мг

Хлорид натрію

0,8г

Бензил іденхлорид

0,01мг

Вода для ін'єкцій

до 100мл

Аналогічний наведеному вище розчин придатний для назального застосування у вигляді спрею, або в сполученні з пристроєм, що забезпечує подачу розчину у вигляді аерозолі з розміром часточок краще між 2 і 6μm у легені

Розчин для вливань (інфузії)

У 5% ваг розчині ксиліту, що містить активну речовину в концентрації, наприклад 2мг/мл, встановлюють рН порядку 4, використовуючи натрійацетатний буфер

Подібні розчини для інфузії можуть містити активну речовину загальної формули I у кількості від 0,001 до 20% ваг, краще від 0,001 до 10% ваг і найкраще від 0,01 до 5% ваг відносно до загальної маси фармацевтичної композиції

Капсули для інгаляцій

Тверді желатинові капсули за певних умов заповнюють активною речовиною загальної формули I у мікронізованій формі (розмір часточок від 2 до 6μm) із додаванням мікронізованих носіїв, таких як наприклад лактоза. Для інгаляцій використовують звичайні порошкові інгалятори. Кожну капсулу заповнюють, наприклад, активною речовиною в кількості від 0,2 до 20мг і лактозою від 0 до 40мг

Аерозоль для інгаляцій

Активна речовина відповідно

до загальної формули I

1 частина

Соєвий лецитин

0, 2 частини

Газоутворююча суміш

до 100 частин