



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79824 (13) C2

(51) МПК

A61P 25/04 (2007.01)

C07D 295/155 (2007.01)

C07D 307/52 (2007.01)

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

(54) ПОХІДНІ 4(ФЕНІЛПІПЕРАЗИНІЛМЕТИЛ)БЕНЗАМІДУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ЛІКУВАННІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ ТА ДЛЯ ВТАМУВАННЯ БОЛЮ

1

(21) а200503861

(22) 05.11.2003

(24) 25.07.2007

(86) PCT/SE2003/001703, 05.11.2003

(31) 0203300-9

(32) 07.11.2002

(33) SE

(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.

(72) Браун Вільям, СА, Гріффін Ендрю, СА, Пломбек Ніклас, SE, Волпоул Крістофер, СА

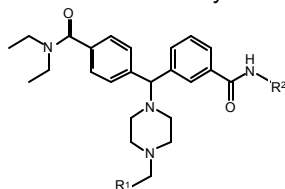
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 9315062 A1 05.08.1993

WO 9723466 A1 03.07.1997

WO 03029215 A1 10.04.2003

(57) 1. Сполука формули I, її фармацевтично прийнятні солі або їх суміші:

де R<sup>1</sup> представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил; аR<sup>2</sup> представляє гідроген, як варіант, заміщений C<sub>1-12</sub>алкіл, як варіант, заміщений C<sub>6-12</sub>арил або, як варіант, заміщений C<sub>2-12</sub>гетероциклі.

2. Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; триазоліл; піроліл;тіазоліл та N-оксидопіридил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром та йод; аR<sup>2</sup> представляє гідроген або метил.

3. Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл та тіазоліл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром та йод; аR<sup>2</sup> представляє гідроген або метил.

4. Сполука за п. 1, де

2

R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл та тіазоліл; аR<sup>2</sup> представляє гідроген або метил.

5. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи:

3-[(4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл)(4-бензилпіперазин-1-іл)метил]бензамід;

3-[(4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл)(4-(2-фурилметил)-піперазин-1-іл)метил]бензамід;

3-[(4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл)[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]метил]-N-метилбензамід;

їх енантіомери; та їх фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як медикаменту.

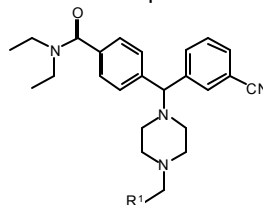
7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві медикаменту для терапії болю або функціональних шлунково-кишкових розладів.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 та фармацевтично прийнятний носій.

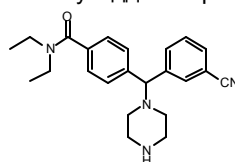
9. Спосіб терапії болю у теплокровної тварини, що передбачає введення вказаній тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5.

10. Спосіб терапії функціональних шлунково-кишкових розладів у теплокровної тварини, що передбачає введення вказаній тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5.

11. Спосіб отримання сполуки формули II



в якому піддають реакції сполуку формули III:



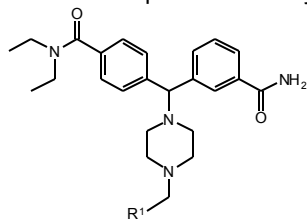
(13) C2

(11) 79824

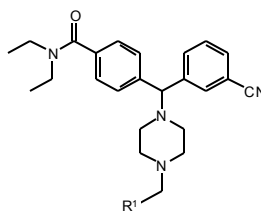
(19) UA

з  $R^1$ -CHO з утворенням сполуки формули II, де  $R^1$  представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил.

12. Спосіб отримання сполуки формули IV



в якому піддають реакції сполуку формули II



з гідроксидом лужного металу у неводному розчиннику з утворенням сполуки формули IV, де  $R^1$  представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил.

Представлений винахід стосується нових сполук, способу їх отримання, їх застосування та фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки. Нові сполуки корисні у терапії, та зокрема для лікування болю, тривожності та функціональних шлунково-кишкових розладів.

$\delta$ -рецептор ідентифіковано як такий, що грає роль у багатьох функціях організму, як-то циркуляторна та больова системи. Ліганди для  $\delta$ -рецептору можуть тому знайти потенційне застосування як аналгетики, та/або як антигіпертензивні засоби. Ліганди для  $\delta$ -рецептору, як також показано, мають імунomodulatory активність.

Ідентифікація щонайменше трьох відмінних сукупностей опіоїдних рецепторів ( $\mu$ ,  $\delta$  та  $\kappa$ ) зараз добре встановлена, та усі три наявні як у центральній, так і у периферійній нервових системах багатьох видів, залучаючи людину. Аналгезію спостережено у різних тваринних моделях, коли активовано один або більше цих рецепторів.

За деякими винятками зараз доступні селективні опіоїдні  $\delta$ -ліганди є пептидами та непридатні для застосування системними шляхами. Одним прикладом непептидного  $\delta$ -агоністу є SNC80 [Bilsky E. J. et al., Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366(1995)].

Багато сполук  $\delta$ -агоністів, що ідентифіковано у рівні техніки, мають багато недоліків у тому, що вони потерпають від поганої фармакокінетики та не є аналгетиками при застосуванні системними шляхами. Також, задокументовано, що багато цих сполук  $\delta$ -агоністів виявляють значну конвульсійну дію при системному застосуванні.

[Патент США №6 130 222, Roberts et al], описує деякі  $\delta$ -агоністи. Однак, все ще є необхідність у поліпшених  $\delta$ -агоністах.

Якщо не визначено інше у цьому описі, застосована у цьому описі номенклатура взагалі відповідає прикладам та правилам Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, та H, Pergamon Press, Oxford, 1979, котру тут наведено як посилання, для ілюстрування хімічної структури.

Термін " $C_{m-n}$ " або " $C_{m-n}$  груп", застосований поодинокі або як префікс, стосується будь-якої групи, що має  $m-n$  атомів карбону.

Термін "вуглеводень", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що містить тільки атоми карбону та гідрогену аж до 14 атомів карбону.

Термін "вуглеводневий радикал" або "гідроксид", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що є результатом видалення одного або більше гідрогенів від вуглеводню.

Термін "алкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону. "Алкіл" може, як варіант, містити один або більше ненасичених зв'язків карбон-карбон.

Термін "алкілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

Термін "алкеніл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що мають щонайменше один подвійний зв'язок карбон-карбон та містять щонайменше приблизно 2-12 атомів карбону.

Термін "алкініл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що мають щонайменше один потрійний зв'язок карбон-карбон та містять щонайменше приблизно 2-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що містить щонайменше приблизно 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкеніл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що має щонайменше один подвійний зв'язок карбон-карбон та містить щонайменше приблизно 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкініл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що має щонайменше один потрійний зв'язок карбон-карбон та містить приблизно 7-12 атомів карбону.

Термін "арил", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моно-валентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець та має ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містить приблизно 5-14 атомів карбону.

Термін "арилен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець та має ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містить приблизно 5-14 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

Термін "гетероцикл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільце-вмісної структури або молекули, що має один або більше мультивалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури, та залучаючи щонайменше приблизно 3-20 атомів у кільці(ях). Гетероцикл може бути насиченим або ненасиченим, містити один або більше подвійних зв'язків, та гетероцикл може містити більше одного кільця. Коли гетероцикл містить більше одного кільця, кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими. Конденсовані кільця загалом стосуються щонайменше двох кілець, що мають два спільних атоми. Гетероцикл може мати чи не мати ароматичний характер.

Термін "гетероароматичний", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільце-вмісної структури або молекули, що має один або більше мультивалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури, та залучаючи щонайменше приблизно 3-20 атомів у кільці(ях), де кільце-вмісна структура або молекула має ароматичний характер (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів).

Термін "гетероциклічна група," "гетероциклічний," або "гетероцикло", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього одного або більше гідрогенів.

Термін "гетероцикліл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього одного гідрогену.

Термін "гетероциклілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього двох гідрогенів, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

Термін "гетероарил", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, що має ароматичний характер.

Термін "гетероциклоалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, що не має ароматичного характеру.

Термін "гетероарилен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілену, що має ароматичний характер.

Термін "гетероциклоалкілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується ге-

тероциклілену, що не має ароматичного характеру.

Термін "шести-членний", застосований як префікс, стосується групи, що має кільце, що містить 6 кільцевих атомів.

Термін "п'яти-членний", застосований як префікс, стосується групи, що має кільце, що містить 5 кільцевих атомів.

П'яти-членним кільцевим гетероарилом є гетероарил з кільцем, що має 5 кільцевих атомів, де 1, 2 або 3 кільцеві атоми незалежно вибрано з N, O та S.

Прикладами п'яти-членних кільцевих гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, імідазо-ліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, та 1,3,4-оксадіазоліл.

Шести-членним кільцевим гетероарилом є гетероарил з кільцем, що має 6 кільцевих атомів, де 1, 2 або 3 кільцеві атоми незалежно вибрано з N, O та S.

Прикладами шести-членних кільцевих гетероарилів є піридил, піразиніл, піриміді-ніл, триазиніл та піридазиніл.

Термін "заміщений", застосований як префікс, стосується структур, молекул або груп, де один або більше гідрогенів замінено одною або більше ("вуглеводневими групами, або одною або більше хімічними групами, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з N, O, S, F, Cl, Br, I, та P. Приклади хімічних груп, що містять один або більше гетероатомів, охоплюють -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH,

-NHR, -NR<sup>2</sup>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sup>2</sup>, -NRC(=O)R, оксо (=O), іміно (=NR), тіо (=S), та оксимино (=N-OR), де кожний "R" представляє C<sub>1</sub>-гідрокарбін. Наприклад, замінений феніл може стосуватися групи: нітрофеніл, метоксифеніл, хлорфеніл, амінофеніл, то-що, де нітро, метоксил, хлор, та аміногрупи можуть замінювати будь-який придатний гідроген на фенільному кільці.

Термін "заміщений", застосований як суфікс першої структури, молекули або групи, а потім одної або більше назв хімічних груп, стосується другої структури, молекули або групи, котра є результатом заміщення одного або більше гідрогенів першої структури, молекули або групи одною або більше названими хімічними групами. Наприклад, "феніл, замінений нітро" стосується нітрофенілу.

Гетероцикл охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикли, як-то: азириди, оксиран, тіран, азетидин, оксетан, тіетан, піролідін, піролін, імідазолідін, піразолідін, піразолін, діоксолан, сульфолан 2,3-дигідрофуран, 2,5-дигідрофуран тетрагідро-фуран, тіофан, піперидин, 1,2,3,6-тетрагідро-піридин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піран, тіопіран, 2,3-дигідропіран, тетрагідропіран, 1,4-дигідропіридин, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, діоксан, гомопіперидин, 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін гомопіперазин, 1,3-діоксепан, 4,7-дигідро-1,3-діоксепін, та гексаметиленоксид.

На додаток, гетероцикл охоплює ароматичні гетероцикли, наприклад, піридин, пі-разин, піримідин, піридазин, тіофен, фуран, фуразан, пірол, імідазол, тіазол, оксазол, піразол, ізотіазол, ізоксазол, 1,2,3-триазол, тетразол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-триазол, 1,3,4-тіадіазол, та 1,3,4-оксадіазол.

На додаток, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, наприклад, індол, індо-лін, ізоіндолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, 1,4-бензодіоксап, кумарин, дигідрокумарин, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, ізобензо-фуран, хромен, хроман, ізохроман, ксантен, феноксатин, тіантрен, індолізин, ізоіндол, індазол, пурин, фталазин, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, фенан-тридин, перимідин, фенантролін, феназин, фенотіазин, феноксазин, 1,2-бензізоксазол, бензотіофен, бензоксазол, бензтіазол, бензімідазол, бензтриазол, тіоксантин, карбазол, карболін, акридин, піролізидин та хінолізидин.

На додаток до вищеописаних поліциклічних гетероциклів, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, де конденсація кілець між двома або більше кільцями охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець, та більше двох атомів, спільних для обох кілець. Приклади таких шунтованих гетероциклів охоплюють хінуклідин, діазадикло[2,2,1]гептан та 7-оксадицикло[2,2,1]гептан.

Гетероциклі охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикліли, як-то: азиридиніл, оксираніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піразолініл, діоксоланіл, сульфоланіл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофаніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, 2,3-дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл, діоксаніл, гомопіперидиніл, 2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепініл, гомопіперазиніл, 1,3-діоксепаніл, 4,7-дигідро-1,3-діоксепініл, та гексаметиленоксидил.

На додаток, гетероциклі охоплює ароматичні гетероцикліли або гетероарили, наприклад, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, фуразаніл, піролін, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл.

На додаток, гетероциклі охоплює поліциклічні гетероцикліли (залучаючи як ароматичні, так і неароматичні), наприклад, індоліл, індолініл, ізоіндолініл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, 1,4-бензодіоксаніл, кумариніл, дигідрокумариніл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, ізобензофураніл, хроменіл, хроманіл, ізохроманіл, ксантеніл, феноксатиніл, тіантреніл, індолініл, ізоіндоліл, індазо-ліл, пуриніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, фенантридиніл,

перимідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, 1,2-бензізоксазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, бензтриазо-ліл, тіоксантиніл, карбазоліл, карболініл, акридиніл, піролізидиніл, та хінолізидиніл.

На додаток до вищеописаних поліциклічних гетероциклів, гетероциклі охоплює поліциклічні гетероцикліли, де конденсація кілець між двома або більше кільцями охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець, та більше двох атомів, спільних для обох кілець. Приклади таких шунтованих гетероциклів охоплюють хінуклініл, діаза-дицикло[2,2,1]гептил; та 7-оксадицикло[2,2,1]гептил.

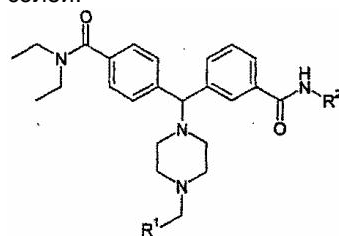
Термін "алкокси", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-R, де R вибрано з вуглеводневого радикалу. Приклади алкокси охоплюють метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутоксил, трет-бутоксил, ізобутоксил, циклопропілметоксил, алілоксил та пропаргілоксил.

Термін "амін" або "аміно", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -NRR', де R та R' незалежно вибрано з гідрогену або вуглеводневого радикалу.

Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод.

"Галогенований," застосований як префікс групи, означає, що один або більше гідрогенів на групі заміщено одним або більше галогенами.

Згідно з одним аспектом, представлений винахід стосується сполуки формули I, її енантіомерів, діастереомерів та фармацевтично прийнятних солей:



де R<sup>1</sup> представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил; та

R<sup>2</sup> представляє гідроген, як варіант, заміщений C<sub>1-12</sub>алкіл, як варіант, заміщений 2-12арил або, як варіант, заміщений C<sub>2-12</sub>гетероцикліл.

В одному втіленні представлений винахід стосується сполуки формули I, де

R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; триазоліл; піролін; тіазоліл; та N-оксидо-піридил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, Cі-баллоксил, хлор, флу-ор, бром, та йод; а

R<sup>2</sup> представляє гідроген або метил

У ще одному втіленні, представлений винахід стосується сполуки формули I,

де R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піролін; та тіазоліл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -

NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-алкоксил, хлор, флуор, бром, та йод; а

R<sup>2</sup> представляє гідроген або метил.

У наступному втіленні представлений винахід стосується сполуки формули I,

де R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл; та тіазоліл; а

R<sup>2</sup> представляє гідроген або метил.

Слід розуміти, що, коли сполуки представленого винаходу містять один або більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати та бути виділеним, як енантіомерні або діастереомерні форми, або як рацемічна суміш. Представлений винахід охоплює будь-які можливі енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші, сполуки формули I. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хоральним хроматографічним відокремленням рацемату, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом способами, описаними тут далі.

Слід також розуміти, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати як геометричні ізомери, наприклад E та Z ізомери алкенів. Представлений винахід охоплює будь-який геометричний ізомер сполуки формули I. Слід розуміти також, що представлений винахід охоплює таутомери сполук формули I.

Слід розуміти також, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати у сольватованих, наприклад гідратованих, а також несольватованих формах. Слід розуміти також, що представлений винахід охоплює усі так сольватовані форми сполук формули I.

У рамках винаходу є також солі сполук формули I. Загалом, фармацевтично прийнятні солі сполук представленого винаходу можна отримувати застосуванням стандартних способів, добре відомих у рівні техніки, наприклад реакцією достатньо основної сполуки, наприклад алкіламіну з придатною кислотою, наприклад, хлоридною кислотою або оцтовою кислотою, отримуючи фізіологічно прийнятний аніон. Також можливо виробляти відповідну сіль лужного металу (як-то натрій, калій, або літій) або лужно-земельного металу (як-то кальцій) обробкою сполуки представленого винаходу, що має придатно кислотний протон, як-то карбонової кислоти або фенолу одним еквівалентом гідроксиду або алкоксиду лужного металу або лужно-земельного металу (як-то етоксид або метоксид), або придатно основним органічним аміном (як-то холін або меглумін) у водному середовищі, а потім звичайними способами очистки.

В одному втіленні сполуку формули I вище можна перетворити у її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, особливо, кислотну-адитивну сіль, як-то хлорид, бромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат чи п-толуенсульфонат.

Нові сполуки представленого винаходу корисні у терапії, особливо для лікування різних больових станів, як-то хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль при раку, біль, викликаний ревматоїдним артритом, мігрень, вісцеральний біль тощо Цей перелік, однак, не слід вважати повним.

Сполуки винаходу корисні як імуномодулятори, особливо для автоімунних хвороб, як-то артрит, для пересадки шкіри, трансплантації органів та подібних хірургічних потреб, для дифузних хвороб з'єднувальних тканин, різних алергій, для застосування як анти-пухлинних засобів та антивірусних засобів.

Сполуки винаходу корисні у лікуванні станів, де дегенерація або дисфункція опіоїдних рецепторів представлені або залучені у цю парадигму. Це може охоплювати застосування мічених ізотопами сполук винаходу у способах діагностики та застосуваннях з формуванням відображень, як-то позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

Сполуки винаходу корисні для лікування діареї, депресії, тривожності та пов'язаних зі стресом розладів, як-то пов'язаних зі стресом пост-травматичних розладів, розладу панічного типу, розладу з генералізованою тривожністю, соціальних фобій, та примусово-нав'язливого розладу, неутримання сечі, передчасної еяколяції, різних психічних захворювань, кашлю, набряку легенів, різних шлунково-кишкових розладів, наприклад, обстипації, функціональних шлунково-кишкових розладів, як-то синдрому підвищеної подразнюваності кишечника та функціональної диспепсії, хвороби Паркінсона та інших моторних розладів, травматичного поранення мозку, інсульту, кардіопротекції після інфаркту міокарду, поранення спинного мозку та фізичної залежності від ліків, залучаючи лікування алкогольного зловживання, зловживання нікотинном, опіоїдами та іншими лікарями та для розладів симпатическої нервової системи, наприклад гіпертензії.

Сполуки винаходу корисні як анагететики для застосування протягом загальної анестезії та контролю анестезії. Комбінації засобів з відмінними властивостями часто застосовувалися для досягнення балансу ефектів, необхідного для підтримання анестезійного стану (наприклад амнезії, анагезії, релаксації м'язів та заспокоєння). Залучені у цю комбінацію анестезійні інгаляції, снодійні засоби, транквілізатори, нейром'язові блокатори та опіоїди.

Також у рамках винаходу є застосування будь-якої сполуки згідно з формулою для виробництва медикаменту для лікування будь-якого з обговорених вище станів.

Згідно з ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування суб'єкту, що потерпає від будь-якого з обговорених вище станів, за яким до пацієнта, що потребує такого лікування, застосовують ефективну кількість сполуки згідно з формулою I.

Відтак, представлений винахід стосується сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, для застосування у терапії.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

У контексті представленого опису, термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо конкретно не визначено інше. Термін "терапевтичний" та

"терапевтично" слід застосовувати відповідно. Термін "терапія" у контексті представленого винаходу крім того охоплює застосування ефективної кількості сполуки представленого винаходу, для пом'якшення вже існуючого хворобливого стану, гострого або хронічного, або повторюваного стану. Це визначення також охоплює профілактичні терапії для попередження повторюваних станів та безперервної терапії для хронічних розладів.

Сполуки представленого винаходу корисні у терапії, особливо для терапії різних больових станів, залучаючи, але без обмеження: хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль у спині, біль при раку, вісцеральний біль тощо.

У застосуванні для терапії у теплокровних тварин, як-то людини, сполуку винаходу можна вживати у формі звичайної фармацевтичної композиції будь-яким шляхом, зокрема перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтаназально, інтраперитонально, внутрішньогрудинно, внутрішньовенно, епідурально, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно та ін'єкціями у суглоби.

В одному втіленні винаходу, шлях застосування може бути пероральним, внутрішньовенним або внутрішньом'язовим.

Дозування залежатиме від шляху застосування, суворості хвороби, віку та маси пацієнта та інших факторів, на які звичайно зважає лікар при визначенні індивідуального режиму та рівня дозування, найприйнятнішого для окремого пацієнта.

Для отримання фармацевтичних композицій зі сполук цього винаходу інертні фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють порошки, таблетки, здатні до диспергування гранули, капсули, облатки та супозиторії.

Твердим носієм може бути одна чи більше речовин, котрі можуть також діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змащувачі, суспендувальні засоби, зв'язуючі, або дезинтегратори таблеток; ним може також бути капсулювальний матеріал.

У порошках носієм є мілко подрібнений твердий матеріал у суміші з мілко подрібненою сполукою винаходу, або активним компонентом. У таблетках активний компонент змішано з носієм, що має потрібні властивості щодо зв'язування, у підходящій пропорції, та компактування у бажану форму та розмір.

Для отримання композиції супозиторію низькоплавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирних кислот та масло какао, плавлять та активний інгредієнт диспергують, наприклад, перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш тоді виливають у форму зручного розміру та дають охолонути та затвердіти.

Підходящими носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, камедь трагаканту, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, тощо.

Термін композиція також охоплює композицію активного компонента з капсулювальним матеріалом як носієм, що представляє капсулу, у котрій

активний компонент (з або без інших носіїв) оточено носієм котрий є відтак в асоціації з ним. Подібним чином охоплено облатки.

Таблетки, порошки, облатки, та капсули можна застосовувати як тверді форми дозування, підходящі для перорального застосування.

Рідкі форми композиції охоплюють розчини, суспензії, та емульсії. Наприклад, стерильні водні або водно-пропіленгліколеві розчини активних сполук можуть бути рідкими препаратами, підходящими для парентерального застосування. Рідкі композиції можна також формувати у розчині у водному поліетиленгліколі.

Водні розчини для перорального застосування можна отримати розчиненням активного компонента у воді та додаванням підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загусників, за потребою. Водні суспензії для перорального застосування можна отримувати диспергуванням мілко подрібненого активного компонента у воді разом з в'язким матеріалом, як-то природні синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та інші суспендувальні засоби, відомі у рівні техніки для фармацевтичних композицій.

Залежно від режиму застосування фармацевтичні композиції переважно містять 0,05%-99мас% (процент за масою), краще 0,10-50мас%, сполуки винаходу, усі проценти за масою надано стосовно загальної композиції.

Терапевтично ефективну кількість для застосування представленого винаходу на практиці можна визначити застосуванням відомих критеріїв, що охоплюють вік, масу та сприйнятливість індивідуального пацієнта, та інтерпретуються у контексті хвороби, яку лікують чи попереджують, звичайним фахівцем. Охоплено рамками винаходу застосування будь-якої сполуки формули I як визначено вище для виробництва медикаменту.

Також охопленими рамками представленого винаходу є застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії болю.

Додатково запропоновано застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії різних больових станів, охоплюючи, але без обмеження: гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль у спині, раковий біль, та вісцеральний біль.

Наступним аспектом винаходу є спосіб терапії особи, що страждає від будь-якого з оговорених вище станів, в якому до пацієнта, що потребує такої терапії застосовують ефективну кількість сполуки формули I.

Додатково, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм.

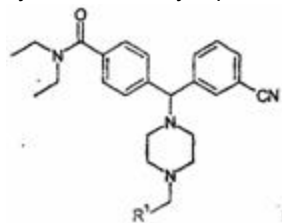
Особливо, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для терапії, конкретніше для терапії болю.

Далі, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фарма-

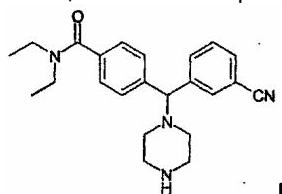
цвітнично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для застосування у будь-якому з обговорених вище станів.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули I.

В одному втіленні представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули II,



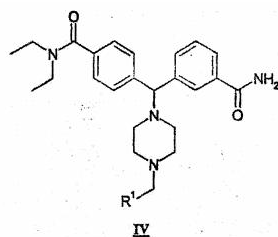
що містить етап реакції сполуки формули III:



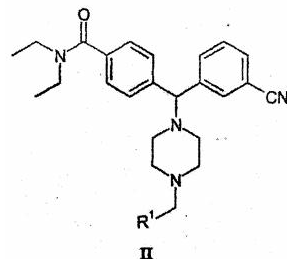
з R¹-CHO з утворенням сполуки формули II, де

R¹ представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил.

У ще одному втіленні, представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули IV



що містить:  
реакцію сполуки формули II,



з гідроксидом лужного металу у неводному розчиннику з утворенням сполуки формули IV:

Де R¹ представляє арил, гетероарил, заміщений арил або заміщений гетероарил.

Особливо, сполуки представленого винаходу можна отримувати шляхами синтезу які представлено у схемах 1 та 2.

Схема 1

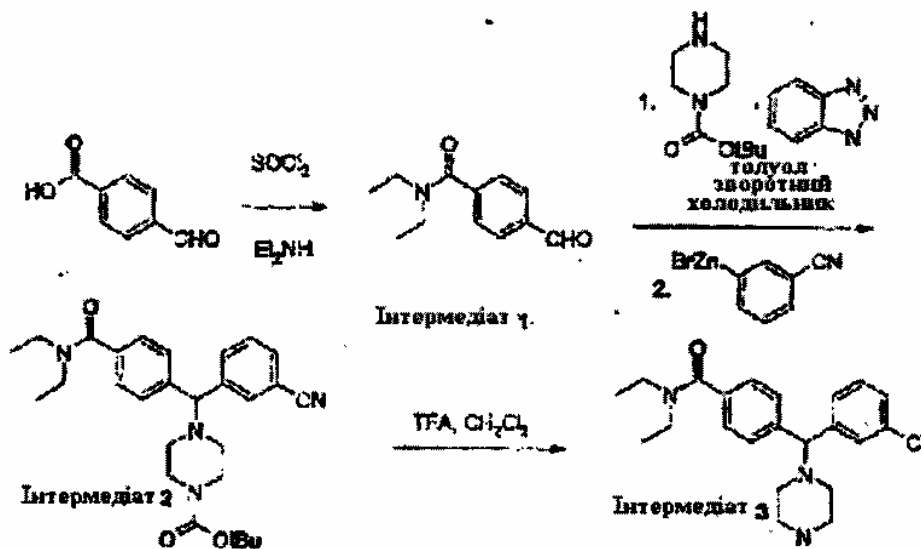
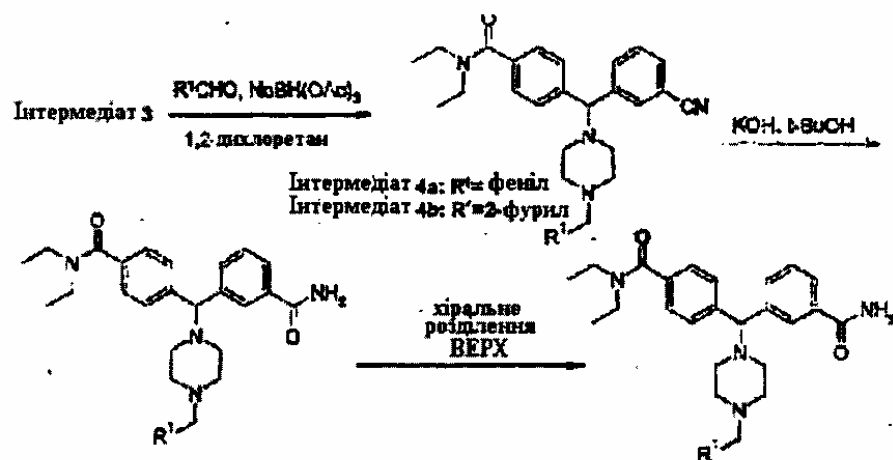


Схема 2



Рацемічні  
 Сполука 1:  $R^1=\text{феніл}$   
 Сполука 2:  $R^1=2\text{-фурил}$

Енантимерно чисті  
 Сполука 1a:  $R^1=\text{феніл}; (-)$  ізомер;  
 Сполука 1b:  $R^1=\text{феніл}; (+)$  ізомер;  
 Сполука 2a:  $R^1=2\text{-фурил}; (-)$  ізомер;  
 Сполука 2b:  $R^1=2\text{-фурил}; (+)$  ізомер

У ще одному втіленні, сполуки представленого винаходу можна отримувати шляхами синтезу, які представлено у схемах 3 та 4.

Схема 3

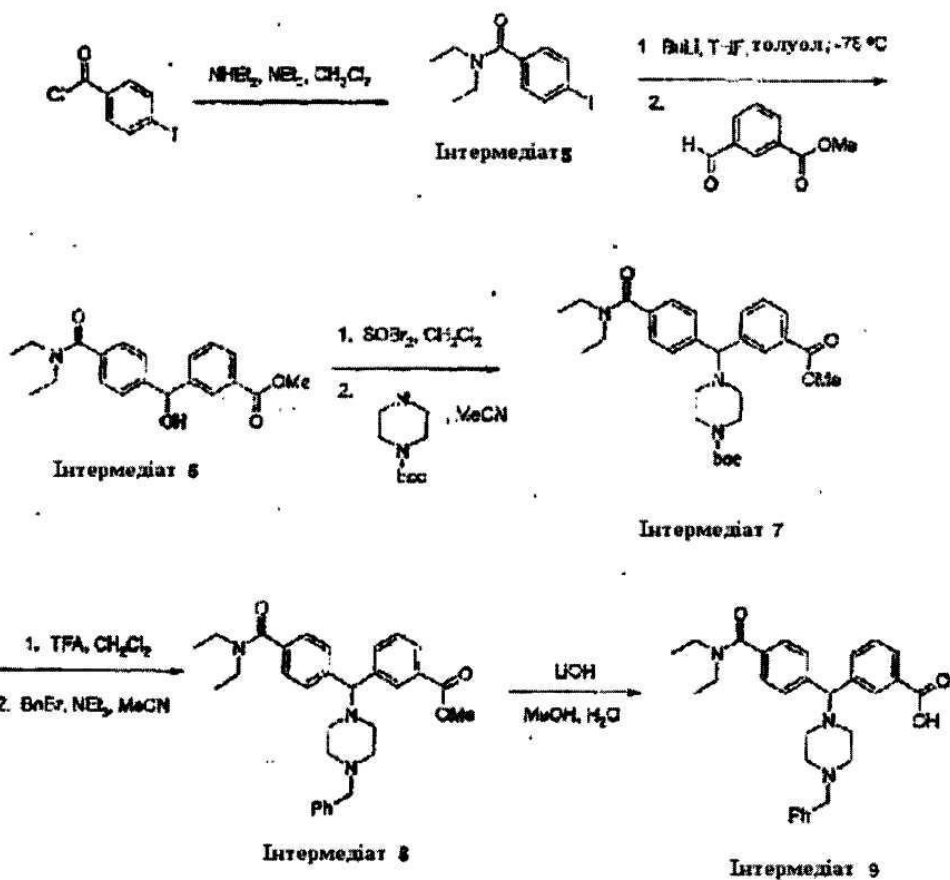
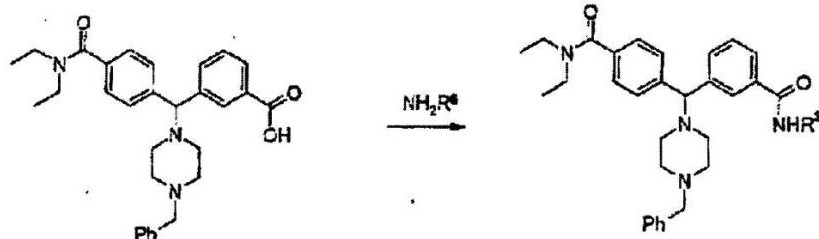




Схема 4



Інтермедіат 9

Сполука 1:  $R^2=H$   
Сполука 3:  $R^2=CH_3$ 

## БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Сполуки винаходу виявлені, як активні стосовно  $\beta$ -рецепторів у теплокровних тварин, наприклад, людини. Особливо сполуки винаходу виявлені, як ефективні ліганди  $\beta$ -рецептору. Дослідження *in vitro*, дивись нижче, демонструють ці неочікувані активності, особливо з огляду на потужність агоністів та ефективність, як продемонстровано у функціональних дослідженнях мозку щурів та/або функціональних дослідженнях  $\delta$ -рецептору людини (низька). Ця особливість може бути пов'язаною з активністю *in vivo* та може не бути лінійно пов'язаною з афінністю стосовно зв'язування. У цих дослідженнях *in vitro*, сполуки досліджено на їх активності стосовно  $\beta$ -рецепторів та отримано  $IK_{50}$  для визначення селективної активності для конкретних сполук стосовно  $\delta$ -рецепторів. У цьому контексті,  $IK_{50}$  загалом стосується концентрації сполуки, при котрій спостережено 50% заміщення стандартного радіоактивного ліганду  $\delta$ -рецептору.

Активності сполуки стосовно  $\kappa$ - та  $\mu$ -рецепторів також вимірюють у подібних дослідженнях.

Модель *in vitro*

## Культура клітин

Клітини 293S людини, що експресують клоновані ( $\mu$ -,  $\delta$ - та  $\kappa$ -рецептори людини та резистентні до неоміцину, вирощують у суспензії при 37°C та 5%  $CO_2$  у струшуваних колбах, що містять вільний від кальцію DMEM10% сироватки зародка теляти, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68, та 600мкг/мл генетичин.

Мозки щурів зважують та промивають охолодженням льодом буферованим фосфатом фізіологічним розчином (з вмістом 2,5мМ EDTA, pH 7,4). Мозки гомогенізують полі-троном протягом 30с (щурів) в охолодженому льодом лізисному буфері (50мМ Трис, pH 7,0, 2,5мМ EDTA, з фенілметилсульфонілфлуоридом, доданим якраз перед застосуванням до 0,5мМ з 0,5М вихідного розчину у ДМСО-етанолі).

## Отримання мембран

Клітини гранулюють та знов суспендують у лізисному буфері (50мМ Трис, pH 7,0, 2,5мМ EDTA, з фенілметилсульфонілфлуоридом, доданим якраз перед застосуванням до 0,1мМ з 0,1М вихідного розчину в етанолі), інкубують на льоді протягом 15 хвилин, тоді гомогенізують політроном протягом 30с. Суспензію центрифугують при 1000g (макс) протягом 10 хвилин при 4°C. Надосадковий

шар зберігають на льоді та гранули знов суспендують та центрифугують як перед тим. Надосадкові шари з обох обертань комбінують та центрифугують при 46000g (макс) протягом 30 хвилин. Гранули знов суспендують у холодному Трис-буфері (50мМ Трис/Cl, pH 7,0) та центрифугують знов.

Кінцеві гранули знов суспендують у мембранному буфері (50мМ Трис, 0,32М сахарози, pH 7,0). Аліквоти (1мл) у поліпропіленових тубах заморожують у суміші сухий лід-етанол та зберігають при -70°C до застосування. Концентрації білку визначено модифікованим способом Лоурі з натрій додецилсульфатом.

## Дослідження зв'язування

Мембрани розморожують при 37°C, охолоджують на льоді, пропускають тричі через голку калібру 25 та розбавляють буфером для зв'язування (50мМ Трис, 3мМ  $MdCl_2$ , 1мг/мл бичачого сироваточного альбуміну (Sigma A-7888), pH 7,4, котрий зберігають при 4°C після фільтрування через фільтр 0,22м, до котрого тільки що додано 5мкг/мл апро-тиніну, 10мкМ бестатину, 10мкМ дипротину А, без DTT). Аліквоти по 100мкл додають до охолоджених льодом поліпропіленових туб 12x75мм, що містять 100мкл підходящого радіоліганду та 100мкл тест-сполуки при різних концентраціях. Загальне (ТВ) та неспецифічне (НЗ) зв'язування визначено при відсутності чи присутності 10мкМ налоксону відповідно. Туби струшують та інкубують при 25°C протягом 60-75 хвилин, після чого вміст фільтрують швидко під вакуумом та промивають приблизно 12мл/туб охолодженого льодом промивочного буферу (50мМ Трис, pH 7,0, 3мМ  $MgCl_2$ ) через фільтри GF/B (Whatman), попередньо просочені протягом щонайменше 2 годин у 0,1% поліетиленіміні. Радіоактивність (розпад/хвил) на фільтри вимірюють бета-лічильником після просочення фільтрів протягом щонайменше 12 годин у мінісклянках, що містять 6-7мл сцинтиляційної рідини. Якщо дослідження проводять у 96-коміркових планшетах з глибокими комітками, фільтрування проводять через 96-місцеві попередньо просочені поліетиленіміном уніфільтри, котрі промивають 3x1мл промивочним буфером, та сушать у шафі при 55°C протягом 2 годин. Фільтр-планшети підраховують у TopCount (Packard) після додавання 50мкл сцинтиляційної рідини MC-20 на комірку.

### Функціональні дослідження

Агоністичну активність сполук вимірюють визначенням ступеню, до якого комплекс сполуки-рецептор активує зв'язування GTP з G-білками, з котрими рецептори сполучаються. У дослідженні зв'язування GTP, GTP[y<sup>35</sup>S] комбінують з тест-сполуками та мембранами від клітин HEK-293S, що експресують клоновані опіоїдні рецептори людини або від гомогенізованого мозку щурів та мишей. Агоністи стимулюють зв'язування GTP[y<sup>35</sup>S] у цих мембранах. Значення E<sub>50</sub> та E<sub>макс</sub> сполук визначено за кривими доза-реакція. Праві зсуви кривої доза-реакція дельта-антагоністом налтриндол проводять для перевірки, що агоністична активність опосередковано через дельта-рецептори. Для функціональних досліджень б-рецептору людини E<sub>50</sub> (низьке) вимірюють, коли б-рецептори людини, застосовані у дослідженні, експресовано при нижчих рівнях у порівнянні із застосованими у визначенні E<sub>50</sub> (високе). Значення E<sub>макс</sub> визначено стосовно стандартного δ-агоністу SNC80, тобто, більше 100% відповідає сполукам, що мають кращу ефективність, ніж SNC80.

Спосіб для GTP мозку щурів

Мембрани мозку щурів розморожують при 37°C, пропускають тричі через голку калібру 25 з тупим кінцем та розбавляють GTP/S зв'язуванням

(50мМ Гепес, 20мМ гідроксиду натрію, 100мМ хлориду натрію, 1мМ EDTA, 5мМ МдClg, рН 7,4, Додають свіжі: 1 мМ DTT, 0,1% BSA). 120мкМ GDP кінцевих додають розбавлення мембран. E<sub>50</sub> та E<sub>макс</sub> сполук оцінюють за 10-точковими кривими доза-реакція отриманими у 300мкл з підхожою кількістю білку мембран (20мкг/комірку) та 100000-130000 розпад/хвил GTP[y<sup>35</sup>S] на комірку (0,11-0,14нМ). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначено при відсутності чи присутності 3мкМ SNC-80

### Аналіз результатів

Специфічне зв'язування (C3) розраховують як 33-НЗ, а C3 у присутності різних тест-сполук виражено як процент від контролю C3. Значення I<sub>K50</sub> та коефіцієнту Хілла (n<sub>h</sub>) для лігандів у заміщенні специфічно зв'язаного радіоліганду розраховують за логарифмічним графіком або програмами підгонки кривих, як-то Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, або ReceptorFit Значення K<sub>i</sub> розраховують за рівнянням Ченга-Пруссоса. Значення ± стандартне відхилення I<sub>K50</sub>, K<sub>i</sub> та n<sub>h</sub> представлено для досліджень лігандів щонайменше у трьох кривих заміщення. Біологічну активність сполук представленого показано у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Експ. №	Людини б (нМ)			Людини к	Людини μ	МОЗОК ЩУРІВ (нМ)	
	I <sub>K50</sub>	E <sub>50</sub> (висок)	% E <sub>макс</sub> (висок)	I <sub>K50</sub>	I <sub>K50</sub>	E <sub>50</sub>	%E <sub>макс</sub>
1a	0,26	0,29	101	112	7,7	0,2	170

Таблиця 2

Експ. №	Людини б (нМ)			Людини к	Людини μ
	I <sub>K50</sub>	E <sub>50</sub> (низьк)	% E <sub>макс</sub>	I <sub>K50</sub>	I <sub>K50</sub>
1b, 2a 2b, 3a та 3b	0,14-3,73	0,5-83	91-104	396-> 10000	45-1718

### Експерименти з насичення рецепторів

Значення K<sub>b</sub> радіолігандів визначено за допомогою аналізів зв'язування на мембранах клітин із підхожими радіолігандами при концентраціях, що складають 0,2 - 5 від визначених K<sub>b</sub> (упритул до 10 разів, якщо можлива кількість потрібних радіолігандів). Зв'язування специфічного радіоліганду виражено як пмоль/мг білку мембрани. Значення K<sub>b</sub> та V<sub>max</sub> з окремих експериментів отримують нелінійною підгонкою залежності специфічно зв'язаного (B) від нМ вільного радіоліганду (F) із індивідуалу згідно з одно-ділянковою моделлю.

Визначення механо-алодинії, застосовуючи тестування Ван Фрея

Тестування виконують між 08:00 та 16:00год. способом, описаним Капланом та інш. (1994). Щурів поміщали у клітку з плексигласу на поверхню дна із дротової сітки, котра дозволяє доступ до лапи, та залишали звикнути протягом 10-15 хвилин. Місце тестування є серединою підшви лівої задньої лапи, уникаючи менш чутливих подушечок підшви. Лапа торкалася комплектом із 8 ворсин Ван Фрея з логарифмічно зростаючою жорсткістю (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, та 15,14

грам; Stoelting, 111, USA). Ворсини Ван Фрея застосовували з-під поверхні сітки перпендикулярно поверхні підшви з достатньою силою, щоб викликати легкий вигин лапи та утримати його приблизно 6-8с. Позитивну реакцію відзначають, якщо лапу різко відсмикують. Відсмикування негайно після видалення ворсин також вважається позитивною реакцією. Ходіння вважають неоднозначною реакцією, та у таких випадках стимулювання повторюють.

#### Протокол тестування

Тварин групи, обробленої FCA, тестовано у 1 післяопераційний день. 50% поріг видалення визначено застосуванням реверсивного способу Диксона (1980).

Тестування розпочато з ворсин 2,04г у середині серії. Стимулювання завжди надається послідовним шляхом - висхідним, або спадним. При відсутності реакції відсмикування лап від спочатку вибраних ворсин надають сильніший стимул; у наявності відсмикування лап вибирають наступний слабший стимул. Розрахунок оптимального порога цим способом потребує 6 реакцій у безпосередній близькості до 50% порога, та підрахунок цих 6 реакцій починають, коли відбувається перша зміна реакції, наприклад, коли поріг пересічено уперше. У випадках, де пороги знижуються зовні діапазону стимулів, відповідно прийнятними є значення 15,14 (нормальна чутливість) або 0,41 (максимально алодинічна). Утворену картину позитивних та негативних реакцій зведено до таблиці із застосуванням умови,

X = немає відсмикування;

O = відсмикування, та 50% поріг відсмикування інтерполюють із застосуванням формули:

$$50\% \text{ г поріг} = 10^{(X+ks)/10000}$$

де Xf = останнє значення застосованих ворсин Ван Фрея (log-одиниць);

k = табличні значення (від Каплана та інш. (1994)) для системи позитивні / негативні реакції;

a δ = середня відмінність між стимулами (log-одиниці). Тут δ = 0,224.

Пороги Ван Фрея перетворюють у відсоток максимального можливого ефекту (% MME), згідно з Капланом та ін. 1994. Наступне рівняння застосовано для розрахунку % MME:

$$\% \text{ MME} = \frac{\text{Поріг при обробці ліками (r)} - \text{поріг алодинії (r)} \times 100}{\text{Поріг для контролю (r)} - \text{Поріг алодинії (r)}}$$

#### Застосування тест-речовини

Щурів ін'єктують (підшкірно, інтраперитонально, внутрішньовенно або перорально) тест-речовиною перед тестуванням Ван Фрея, час між застосуванням тест-сполуки та тестом Ван Фрея змінюється залежно від природи тест-сполуки. корчення

#### Тест на корчення

Оцтова кислота викликає абдомінальну контракцію, при інтраперитональному застосуванні мишам. Це тоді витягує їх тіло у типовій картині. При застосуванні анагетиків цей описаний рух спостерігають рідше, і вибрані ліки вважають гарним потенційним кандидатом.

Повний типовий рефлекс корчення розглядають тільки тоді, коли представлені наступні еле-

менти: тварина не є у русі; нижче спини злегка депресовано; підшовний частина обох лап доступна для огляду. У цьому аналізі, сполуки представленого винаходу демонструють значне інгібування реакцій корчення після перорального дозування 1-100мкмоль/кг.

#### (i) Отримання розчинів

Оцтова кислота (AcOH): 120мкл оцтової кислоти додають до 19,88мл дистильованої води для отримання 20мл кінцевого об'єму AcOH із кінцевою концентрацією 0,6%. Тоді розчин змішують (струшують) і він готовий для ін'єкції.

Сполука (ліки): Кожну сполуку отримують та розчиняють у найбільш придатному носії стандартними способами.

#### (ii) Застосування розчинів

Сполуку (ліки) застосовують перорально, інтраперитонально (і.п.), підшкірно (п.ш.) або внутрішньовенно (в.в.) по 10мл/кг (з огляду на середню вагу тіла мишей) за 20, 30 або 40 хвилин (згідно з категорією сполуки та її характеристиками) перед тестуванням. Коли сполуку вводять центрально: інтравентрикулярно (і.в.) або інтратекально (і.т.) застосовують об'єм 5мкл.

AcOH застосовують інтраперитонально (і.п.) 10мл/кг (з огляду на середню вагу тіла миші) у дві ділянки негайно перед тестуванням.

#### (iii) Тестування

Тварину (мишу) спостерігають протягом 20 хвилин і число випадків (рефлекс корчення) занотують та компілюють наприкінці експерименту. Мишей розподіляють в окремі "бокси"-клітки з контактними підстилками. Усіх 4 мишей звичайно обстежують одночасно: один контроль та три дози ліків.

Ефективність стосовно тривожності та тривожноподібних симптомів визначають конфліктним тестом geller-seifter у щура.

Ефективність стосовно симптому функціонального шлунково-кишкового розладу у щура можна визначити пробою, описаною Coutinho SV et al, у American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, 2002 Feb.

#### Додаткові протоколи тестування in vivo

##### Суб'єкти та розміщення

Звичайних самців щурів Sprague Dawley (175-200g) розміщено групами по 5 у помешкання з контрольованою температурою (22°C, 40-70% вологість, 12-годин світло/темрява). Експерименти виконують протягом світлої фази циклу. Тварини мають їжу та воду досхочу, їх умертвляють негайно після отримання даних.

##### Зразок

Тестування сполук (ліки) охоплює групи щурів, що не отримують будь-якої обробки та інших, яких обробляють ліпополісахаридом (ЛПС) E.coli. Для експерименту із обробкою ЛПС, чотири групи ін'єктують ЛПС, тоді одну із чотирьох груп обробляють носієм, в той час як інші три групи ін'єктують ліками та їх носієм. Другу серію експериментів проводять із п'ятьма групами щурів; усі які не отримують обробки ЛПС. Не піддана обробці група не отримує сполуки (ліки) або носія; інші чотири групи лікують носієм з ліками або без них. Це виконують для визначення анксиолітичної або седативної дії

аналгетиків, котрі можуть сприяти зменшенню USV.

#### Застосування ЛПС

Щурам дають звикнути до експериментальної лабораторії протягом 15-20 хвилин перед обробкою. Запалення індукують застосуванням ЛПС (ендотоксин грам-негативної бактерії *E. coli* серотипу 0111:B4, Sigma). ЛПС (2,4мкг) ін'єктують інтрацеребровентрикулярно (і.ц.в.) в об'ємі 10мкл, застосуванням стандартної стереотаксичної хірургічної техніки під анестезією ізофлураном. Шкіру між вух розтягують рострально та роблять подовжній розріз близько 1см, що розкриває поверхню черепа.

Ділянку пункції визначають координатами: 0,8мм позаду (наступно за брегмою), 1,5мм збоку (зліва) від місця з'єднання ламбдовидного і стріловидного швів черепа (сагітальний шов), та 5 мм нижче поверхні черепа (вертикальний) у боковому шлуночку. ЛПС ін'єктують стерильною голкою з нержавіючої сталі (26-G 3/8) 5мм довжини, закріпленій на 100-мкл шприці Hamilton з поліетиленовим тубінгом (PE20; 10-15см) 4мм стопор, виготовлений з обрізаної голки (20-G) поміщено над голкою та закріплено на ній силіконовим клеєм 26-G що створює потрібну глибину 5мм.

Після ін'єкції ЛПС, голку залишають на місці ще 10с, що дозволяє сполучі дифундувати, тоді її видаляють. Розріз закривають і щура повертають до його вихідної клітки та дають відпочити мінімум 3,5 години перед тестуванням

Щури залишають в експериментальній лабораторії після наступної ін'єкції ЛПС та застосування сполуки (ліків). Під час тестування усіх щурів видаляють та поміщають зовні лабораторії. Одного щура у цей час переносять у лабораторію для тестування та поміщають у чистий бокс (9×9×18см), котрий тоді поміщають у кабінку з вентиляцією та ослабленим звуком розміром 62(ш)×35(д)×46(в)см (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc). Удар повітря через форсунку повітряного отвору у 0,32см регулюють системою (AirStim, San Diego Instruments), здатною встановлювати тривалість повітряного удару (0,2с) та фіксувати інтенсивність із частотою 1 удар у 10с. Застосовують максимально 10 ударів або до появи звуку, котрий інколи з'являється першим. Перший удар повітря означає початок реєстрації.

Експериментальна установка для ультразвукової реєстрації.

Появу звуку реєструють протягом 10 хвилин застосуванням мікрофонів (G.R.A.S. sound and vibrations, Vedbaek, Denmark), поміщених усередині кожної kabіни та контрольованих програмним забезпеченням LMS (LMS CADA-X 3,5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). Частоти між 0 та 32000Гц реєструють, акумулюють та аналізують ідентичним програмним забезпеченням (LMS CADA-X 3,5B, Time Data Processing Monitor та UPA (User Programming та Analysis)).

#### Сполуки (аналгетики).

Усі сполуки (аналгетики) доведено до pH між 6,5 та 7,5, їх застосовують в об'ємі 4мл/кг. Після застосування сполуки (ліків) тварин повертають до їх вихідних кліток до часу тестування.

#### Аналіз

Реєстрацію проводять серіями статистичного та Фур'є аналізів для фільтрування (між 20-24кГц) та розрахунку потрібних параметрів. Дані виражено як середнє ± СВ. Статистична значимість оцінюється застосуванням Т-тесту для порівняння між необробленими та обробленими ЛПС щурами, та одношляховою ANOVA, а потім тестом Дунетта (після цього) множинного порівняння стосовно ефективності ліків. Відмінність між групами вважають значущою при мінімальному значенні  $p < 0,05$ . Експерименти повторюють мінімум 2 рази.

#### Приклади

Винахід далі описано детальніше наступними Прикладами, котрі описують способи, якими сполуки представленого винаходу можна отримувати, очищати, аналізувати та біологічно досліджувати, та котрі представляють винахід, але без його обмеження.

#### ІНТЕРМЕДІАТ 1: N,N-Діетил-4-формілбензамід

У суспензію 4-карбоксібензальдегіду (30г, 0,2моль) у 100мл толуєну додають  $\text{SOCl}_2$  (97мл, 1,3 молей) при 60°C. Реакційну суміш гріють до припинення виділення газу а потім випарюють до сухого стану з толуєном (3×50мл) Це дає залишок, котрий розчиняють у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл). До цього розчину, охолодженого на льодяній бані при перемішуванні, додають діетиламін (50мл). Перемішування продовжують протягом одної години та тоді суміш гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом ще години. Після охолодження суміш промивають послідовно водою, 2N хлоридною кислотою, водою, тоді 2 N гідроксидом натрію та під кінець водою. Розчин сушать безводним магній сульфатом, фільтрують та концентрують до сухого стану, отримуючи 41г масла Перегонка при 140-150°C/1,5 Торр дає 36,9 г, 90% інтермедіату 1.

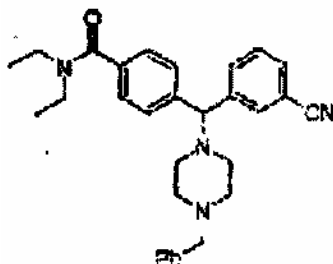
#### ІНТЕРМЕДІАТ 2: 1-піперазинкарбонової кислоти 4-[(3-ціанофеніл)[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]метил]-1,1-диметилетиловий естер

У суху колбу, що містить N,N-діетил-4-формілбензамід (ІНТЕРМЕДІАТ 1) (1,60г, 1 екв), бензотриазол (929мг, 1екв) та 1-піперазинкарбонової кислоти 1,1-диметилетиловий естер (1,45г, 1екв) додають сухий толуєн (50мл) та реакційну суміш гріють до температури кипіння під зворотним холодильником з видаленням води. Після 3,5 годин реакційну суміш охолоджують та концентрують до приблизно 5мл. Розчин розбавляють тетрагідрофураном (5мл) та додають повільно у колбу, що містить 3-ціанофенілцинк йодид (0,37М розчин у тетрагідрофурані, 42мл, 2екв). Реакційну суміш гріють до 50°C протягом 20 годин, тоді охолоджують та гасять насиченим водним розчином амоній хлориду (50мл). Після 10 хвилин суміш екстрагують диетилметаном (2×100мл) та комбіновані органічні екстракти тоді сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 3% метанолом у диетилметані, отримуючи інтермедіат 2 як жовте масло (2,120г).

#### ІНТЕРМЕДІАТ 3: 4-[(3-ціанофеніл)-1-піперазинілметил]-N,N-діетил-бензамід

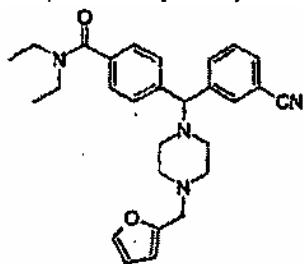
До розчину інтермедиату 2 (2,120г) у дихлорметані (40 мл) додають трифлуороцтову кислоту (6,5мл, 15екв). Після трьох годин при кімнатній температурі реакцію гасять водним розчином натрій гідроксиду (1N, 40мл) та органічний шар відокремлюють. Водний шар промивають дихлорметаном (2×50мл) та комбіновані органічні екстракти сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 10%-20% метанолом у дихлорметані, отримуючи інтермедиат 3 як безбарвну піну (1,113г, 39% через 3 етапи).

ІНТЕРМЕДІАТ 4a: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл](4-бензил-піперазин-1-іл)метил]бензонітрил



До розчину інтермедиату 3 (606мг) у 1,2-дихлоретані (15мл) додають бензальдегід (220мкл, 1,3екв) та натрій триацетоксиборогідрід (480мг, 1,4екв). Через 3 доби реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (50мл) та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату. Водний шар промивають дихлорметаном (2×25мл) та комбіновані органічні екстракти сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 5% метанолу у дихлорметані, отримуючи інтермедиат 4a як безбарвну піну (428мг, 57%).

ІНТЕРМЕДІАТ 4b: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][4-(2-фурилметил)-піперазин-1-іл]метил]бензонітрил



До розчину інтермедиату 3 (567мг) у 1,2-дихлоретані (15мл) додають 2-фуральдегід (160мкл, 1,3екв) та натрій триацетоксиборогідрід (450мг, 1,4екв). Після 3 доби реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (50мл) та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату. Водний шар промивають дихлорметаном (2×25мл) та комбіновані органічні екстракти сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 5% метанолу у дихлорметані, отримуючи інтермедиат 4b як безбарвну піну (367мг, 53%).

ІНТЕРМЕДІАТ 5: 4-Іод-N,N-діетилбензамід

У суміш 4-іод-бензоїлхлориду (75г) у 500мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додають суміш  $\text{Et}_3\text{N}$  (50мл) та  $\text{Et}_2\text{NH}$

(100мл) при 0°C. Після додавання утворену реакційну суміш гріють до кімнатної температури протягом 1 години та тоді промивають насиченим розчином амоній хлориду. Органічний екстракт сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок перекристалізують з гарячих гексанів, отримуючи 80г інтермедиату 5.

ІНТЕРМЕДІАТ 6: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]гідроксиметил]-бензойної кислоти метиловий естер

ІНТЕРМЕДІАТ 5: (2,8г, 9,0ммоль) розчиняють у ТГФ (100мл) та охолоджують до -78°C в атмосфері азоту. Тоді n-BuLi (8,4мл, 1,07M розчин у гексані, 9,0ммоль) додають краплями протягом 10 хвилин при -65 - -78°C. Розчин уводять через канюлю у 3-карбометоксибензальдегід (1,49г, 9,1ммоль) у суміші толуєн/ТГФ (приблизно 1:1,50мл) при -78°C. Розчин амоній хлориду (водн.) додають після 30 хвилин. Після концентрації під вакуумом, екстракції сумішшю EtOAc/вода, сушки магній сульфатом та випаровування органічної фази залишок очищають хроматографією на діоксиді силіцію (0-75% EtOAc/гептан), отримуючи інтермедиат 6 (1,5г, 49%).

ІНТЕРМЕДІАТ 7: 1-піперазинкарбонової кислоти 4-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][3-(метоксикарбоніл)феніл]метил]-1,1-диметилетиловий естер

До розчину інтермедиату 6 (1,5г, 4,4ммоль) у дихлорметані (25мл) додають тіо-нілбромід (0,36мл, 4,6ммоль). Через одну годину при кімнатній температурі реакційну суміш промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (100мл) та органічний шар відокремлюють. Водний шар промивають дихлорметаном (3×100мл) органічний шар відокремлюють. Водний шар промивають дихлорметаном (3×100мл) та комбіновані органічні екстракти сушать натрій сульфатом, фільтрують та концентрують.

Бензилбромід розчиняють в ацетонітрилі (35мл) та додають N-Вос-піперазин (0,9г, 4,8ммоль) та триетиламін (0,67мл, 4,8ммоль). Після нагрівання реакційної суміші протягом однієї години при 65°C реакційну суміш охолоджують, промивають сумішшю насиченого розчину амоній хлориду /етилацетату та органічний шар відокремлюють. Водний шар екстрагують етилацетатом (3×100мл) та комбіновані органічні екстракти сушать натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, отримуючи інтермедиат 7 (2,04г, 91%).

Інтермедиат 8: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][4-(фенілметил)-1-піперазиніл]метил]-бензойної кислоти метиловий естер

У розчин інтермедиату 7 (2,0г, 3,9ммоль) у дихлорметані (30мл) додають трифлуороцтову кислоту (15мл). Після 10 хвилин реакційну суміш концентрують та залишок розчиняють у дихлорметані та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату. Органічний екстракт сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують.

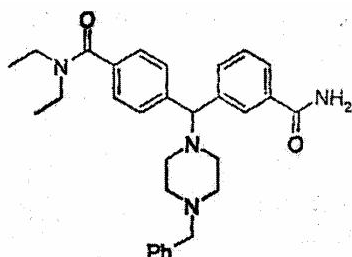
Залишок розчиняють в ацетонітрилі (25мл) та додають бензилбромід (475мкл, 4,0ммоль) та три-

етиламін (550мкл, 4,0ммоль). Через одну годину при кімнатній температурі реакційну суміш концентрують, залишок розчиняють у дихлорметані та промивають водою. Органічний шар сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи інтермедіат 8 (1,66г, 85%).

ІНТЕРМЕДІАТ 9: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][4-(фенілметил)-1-піперазиніл]метил]-бензойна кислота

У розчин інтермедіату 8 (1,66г, 3,3ммоль) у метанолі (15мл) та воді (5мл) додають літій гідроксид (0,69г, 16,5ммоль). Після 5 годин при кімнатній температурі метанол видаляють та ІНТЕРМЕДІАТ 9 осаджують з водного розчину додаванням 2М хлоридної кислоти.

СПОЛУКА 1, 1a та 1b: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл](4-бензил-піперазин-1-іл)метил]бензамід



Сполука 1: Рацемічна

Сполука 1a: (-) ізомер

Сполука 1b: (+) ізомер

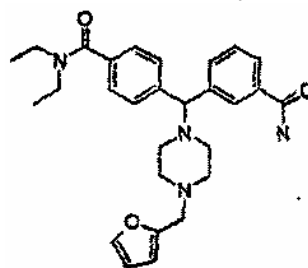
У розчин інтермедіату 4a (428мг) у трет-бутанолі (10мл) додають подрібнений калій гідроксид (129мг, 2,5екв) та реакційну суміш гріють до температури кипіння під зворотним холодильником. Після 90 хвилин реакційну суміш охолоджують та розбавляють дихлорметаном (40мл). Реакційну суміш промивають водою (30мл) та органічний шар відокремлюють. Водний шар нейтралізують 2Н хлоридною кислотою та промивають дихлорметаном (2×25мл). Комбіновані органічні екстракти сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 3% метанолу у дихлорметані, отримуючи СПОЛУКУ 1 як безбарвну піну (374,5мг, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (t, J=6,9Гц, 3H), 1,20 (t, J=6,8Гц, 3H), 3,15-3,40 (m, 6H), 3,545-3,54 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 5,39 (br s, 1H), 7,40 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,43-7,59 m, 6H), 7,82 (d, J=7,8Гц, 3H), 7,93 (d, J=7,0Гц, 1H), 8,22 (s, 1H).

СПОЛУКУ 1 відокремлюють хіральною ВЕРХ, отримуючи СПОЛУКИ 1a та 1b, застосуванням хіральної колонки AD з 30% ізопропанолу 70% гексанів як елюентом, час утримання 11,3 хвилин та 16,5 хвилин для сполук 1a та 1b, відповідно.

Для сполуки 1a, Чистота (ВЕРХ): >99%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ): >99%; Виявлено: C, 58,93; H, 6,65; N, 8,82. C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>×3,2HCl×0,6H<sub>2</sub>O має C, 58,87; H, 6,65; N, 9,15%.

Для сполуки 1b, Чистота (ВЕРХ): >99%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ): >99%; Виявлено: C, 58,88; H, 6,68; N, 8,94. C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>M<sub>4</sub>O<sub>2</sub>×3,1HCl×0,8H<sub>2</sub>O має C, 58,87; H, 6,70; N, 9,15%

СПОЛУКИ 2, 2a та 2b: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][4-(2-фурилметил)-піперазин-1-іл]метил]бензамід



Сполука 2: Рацемічна

Сполука 2a: (-) ізомер

Сполука 2b: (+) ізомер

У розчин інтермедіату 4b (365мг) у трет-бутанолі (10мл) додають подрібнений калій гідроксид (112мг, 2,5екв) та реакційну суміш гріють до температури кипіння під зворотним холодильником. Після 90 хвилин реакційну суміш охолоджують та розбавляють дихлорметаном (40мл). Реакційну суміш промивають водою (30мл) та органічний шар відокремлюють. Водний шар нейтралізують 2Н хлоридною кислотою та промивають дихлорметаном (2×25мл). Комбіновані органічні екстракти сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, отримуючи рацемічну СПОЛУКУ 2 як безбарвну піну. <sup>1</sup>H ЯМР (Вільний Амін) (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09 (br s, 3H), 1,20 (br s, 3H), 2,47 (m, 8H), 3,23 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 6,19 (d, J=2,9Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,2Гц, 2H) 7,59 (m, 2H), 7,84 (s, 1H).

СПОЛУКУ 2 відокремлюють хіральною ВЕРХ, отримуючи СПОЛУКИ 2a та 2b, застосуванням хіральної колонки AD з 30% ізопропанолу 70% гексанів як елюентом, час утримання 9,9 хвилин та 12,9 хвилин для сполук 2a та 2b, відповідно.

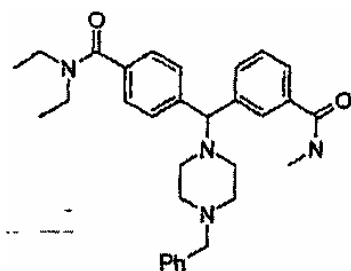
Для сполуки 2a, Чистота (ВЕРХ): >99%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ): >99%. Виявлено: C, 56,79; H, 6,65; N, 9,60. C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>×2,6HCl×1,3H<sub>2</sub>O має C, 56,73; H, 6,67; N, 9,45%.

Для сполуки 2b, Чистота (ВЕРХ): >99%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ): >99%. Виявлено: C, 57,86; H, 6,54; N, 9,56. C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>×0,7HCl×3,1H<sub>2</sub>O має C, 57,86; H, 6,76; N, 9,18%.

Альтернативний синтез сполуки 1

У розчин інтермедіату 9 (100мг, 0,21ммоль) у дихлорметані (3мл) при -20°C додають ізобутилхлорформіат (41мкл, 0,31ммоль) та триетиламін (43мкл, 0,31ммоль). Після 10 хвилин додають розчин аміаку у дихлорметані (1,5М, 4,5мл, 3ммоль). Реакційну суміш гріють до кімнатної температури та промивають розсоллом. Органічний шар сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи сполуку 1.

СПОЛУКА 3, 3a та 3b: 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][4-(фенілметил)-1-піперазиніл]метил]-N-метил-бензамід



Сполука 3: рацемічна

Сполука 3a: (-) ізомер

Сполука 3b: (+) ізомер

У розчин інтермедіату 9 (0,120мг, 0,25ммоль)) у 2мл ДМФ додають НАТУ (0,132мг, 0,35ммоль) та діізопропілетиламін (173мкл, 0,99ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин, після чого додають (250мкл, 0,50ммоль) 2Н ННСН<sub>3</sub> у MeOH та перемішування продовжують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують та розподіляють між насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату та етилацетатом. Органічний шар відокремлюють та водний шар екстрагують 5 разів

етилацетатом. Органічні шари сушать магній сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи СПОЛУКУ 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (m, 3H), 1,21 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,56 (d, J=8,2Гц 2H), 7,63 (m, 2H), 7,93 (m, 1H)

СПОЛУКУ 3 відокремлюють хіральною ВЕРХ, отримуючи СПОЛУКИ 3a та 3b, застосуванням хіральної колонки AD з 35% ізопропанолу 65% гексанів як елюентом, час утримання 7,1 та 17,3 хвилин для сполуки 3a та 3b відповідно.

Для сполуки 3a, Чистота (ВЕРХ):>99%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ):>99%. Виявлено: С, 59,20; Н, 5,94; N, 8,26. C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>×1,6 C<sub>2</sub>HO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>×0,7H<sub>2</sub>O має С, 59,21; Н, 5,96; N, 8,08%

Для сполуки 3b, Чистота (ВЕРХ):>97%; Оптична чистота (Хіральна ВЕРХ):>97%. Виявлено: С, 59,73; Н, 5,91; N, 8,32, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>×1,6C<sub>2</sub>HO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>×0,4H<sub>2</sub>O: С, 59,68; Н, 5,92; N, 8,14%.