



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61962 (13) C2

(51) 7 C07C211/00, A61K31/13

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКА 1-АМІНОАЛКІЛЦИКЛОГЕКСАНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇЇ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2000010462

(22) 24 06 1998

(24) 15 12 2003

(86) PCT/EP98/04026, 24 06 1998

(31) 08/885,944

(32) 30 08 1997

(33) US

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

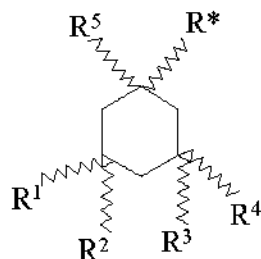
(72) Гольд Маркус, DE, Даниш Войцех, DE, Парсонс Кристофер Грахам, DE, Капвіньш Іварс, LV, Каусс Валерьянс, LV, Йіргенсонс Айгарс, LV

(73) Мерц Фарма ГмбХ унд Ко КГаА, DE

(56) CHEMICAL ABSTRACTS, vol 85, no 13, 27 September 1976 Columbus, Ohio, US, abstract no 93855

EP 0446570 A, 18 09 1991

(57) 1 Сполука 1-аміноалкілциклогексану формули



де R* являє собою $-(CH_2)_n-(C(R^6)R^7)_m-NR^8R^9$,

де $n+m=0, 1$ або 2 ,

де R¹-R⁹ незалежно вибирають з водню, C₁₋₆ алкілу, причому, принаймні, R¹, R⁴ і R⁵ являють собою C₁₋₆ алкіл,

та її фармацевтично прийнятні солі,

за умови, що зазначена сполука 1-аміноалкілциклогексану не є 1-метиламіно-1,3,3,5-тетраметилциклогексаном

2 Сполука за п 1, де R¹-R⁵ являють собою метил

3 Сполука за п 1, де R¹ являє собою етил

4 Сполука за п 1, де R² являє собою етил

5 Сполука за п 1, де R³ являє собою етил

6 Сполука за п 1, де R⁴ являє собою етил

7 Сполука за п 1, де R⁵ являє собою етил

8 Сполука за п 1, де R⁵ являє собою пропіл

9 Сполука за п 1, де R⁶ або R⁷ являє собою метил

10 Сполука за п 1, де R⁶ або R⁷ являє собою

етил

11 Сполука за п 1, де сполуку вибирають з групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,

1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-діетилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексану,

1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,

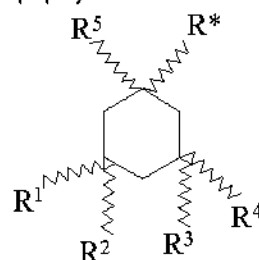
1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,

N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану, і

N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану, і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з названих вище

12 Спосіб лікування живих тварин для полегшення стану, що покращується за допомогою антагоніста NMDA рецепторів, або для здійснення його імуномодуляторної, протималарійної, проти вірусу Borna, або проти гепатиту C активності, який включає стадію введення зазначених живій тварині деякої кількості сполуки 1-аміноалкілциклогексану формули



де R* являє собою $-(CH_2)_n-(C(R^6)R^7)_m-NR^8R^9$,

де $n+m=0, 1$ або 2 ,

де R¹-R⁹ незалежно вибирають з водню та C₁₋₆ алкілу, та її фармацевтично прийнятних солей, причому ця сполука ефективна для названої мети

13 Спосіб за п 12, де R¹-R⁵ являють собою метил

14 Спосіб за п 12, де R¹ являє собою етил

15 Спосіб за п 12, де R² являє собою етил

16 Спосіб за п 12, де R³ являє собою етил

17 Спосіб за п 12, де R⁴ являє собою етил

18 Спосіб за п 12, де R⁵ являє собою етил

19 Спосіб за п 12, де R⁶ являє собою пропіл

20 Спосіб за п 12, де R⁶ або R⁷ являє собою метил

C2
(13)

61962
(11)

UA
(19)

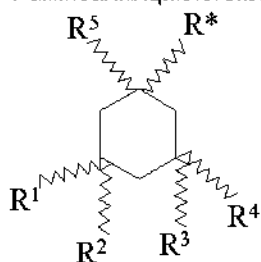
21 Спосіб за п 12, де R^6 або R^7 являє собою етил
22 Спосіб за п 12, де сполуку вибирають з групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-діетилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексану,
1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану, і
N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
і

фармацевтично прийнятних солей будь-якої з названих вище

23 Спосіб за п 12, при якому сполуку вводять у форми її фармацевтичної композиції, що містить цю сполуку в комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами або носіями

24 Фармацевтична композиція, яка включає антагоністично ефективну відносно до NMDA рецепторів кількість, або ефективну імунотуляторну, протималарійну, ефективну проти вірусу Borna, або ефективну проти гепатиту C кількість сполуки 1-аміноалкілциклогексану формули



де R^* являє собою $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

де $n+m=0, 1$ або 2 ,

де R^1-R^9 незалежно вибирають з водню, C_{1-6} алкі-

лу, причому, принаймні, R^1 , R^4 і R^5 являють собою C_{1-6} алкіл,

та її фармацевтично прийнятних солей,

в поєднанні з одним чи більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами або носіями

25 Фармацевтична композиція за п 24, де R^1-R^5 являють собою метил

26 Фармацевтична композиція за п 24, де R^1 являє собою етил

27 Фармацевтична композиція за п 24, де R^2 являє собою метил

28 Фармацевтична композиція за п 24, де R^3 являє собою етил

29 Фармацевтична композиція за п 24, де R^4 являє собою етил

30 Фармацевтична композиція за п 24, де R^5 являє собою етил

31 Фармацевтична композиція за п 24, де R^5 являє собою пропіл

32 Фармацевтична композиція за п 24, де R^6 або R^7 являє собою метил

33 Фармацевтична композиція за п 24, де R^6 або R^7 являє собою етил

34 Фармацевтична композиція за п 24, де сполуку вибирають з групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-діетилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексану,
1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексану,
1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану, і
N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
і

фармацевтично прийнятних солей будь-якої з названих вище

Сполуки 1-аміноалкілциклогексану, які є системно активними в якості антагоністів NMDA рецепторів, фармацевтичні композиції, що їх містять, способи їх одержання, і способи лікування порушень ЦНС, які пов'язані з порушеннями глутаматергічної передачі

Антагонізм рецепторів глутамату типу N-метил-D-аспартату (NMDA) має потенційно широке коло терапевтичних застосувань (19). Функціонального інгібування NMDA рецепторів можна досягнути шляхом впливу на різні сайти розпізнання, такі як первинний трансмітерний сайт, несприйнятливий до стрихніну гліциновий сайт (гліцин_B), поліаміновий сайт і фенілциклідиновий сайт, розташовані всередині катіонних каналів. Блокатори каналів NMDA рецепторів функціонують у неконкуруючий "залежний від використання" спосіб, що означає, що вони звичайно лише блокують канали у відкритому стані. Багато хто інтерпретує таку залежність від використання як те, що більш сильна активація рецептора повинна привести до більшого ступеня антагонізму. Далі було висловлене припущення, що в результаті зазначеного типу дії

такий клас антагоністів може виявитися особливо корисним в тому випадку, коли можна очікувати надактивацію NMDA рецепторів, що буває у випадку епілепсії, ішемії і при травмах. Однак, первинні клінічні дослідження з селективним, з високою спорідненістю, що значною мірою залежить від використання, неконкуруючим антагоністом NMDA рецепторів

(+)-5-метил-10,11-дигідро-5H-дibenзоциклопентен-5,10-імін малеатом ((+)-MK-801), принесли розчарування. А саме, терапевтична ефективність у випадку епілепсії виявилася незначною, тоді як при введенні терапевтичних доз спостерігалися деякі психотропні побічні ефекти. Ці спостереження, разом з тим фактом, що особи, які зловживають фенілциклідом, відчувають аналогічні психотропні симптоми, привели до висновку, що неконкуруючий антагонізм NMDA рецепторів не може бути перспективним терапевтичним підходом.

Однак, використання більш ретельно розроблених електрофізіологічних методів показує, що не існує рівності між різними неконкуруючими антагоністами, оскільки такі фактори, як швидкість бло-

кади рецепторів (кінетики "вмикання-вимикання") і залежність від напруги цього ефекту можуть визначати як фармакодинамічні характеристики *in vivo*, так і терапевтичну безпеку. Парадоксально, але можуть виявитися більш прийнятними агенти з низьким або помірним, а не високим ступенем спорідненості. Ці відкриття спричинили перегляд концепції неконкуруючого антагонізму NMDA рецепторів при створенні ліків [19, 22]. Нині багато таких агентів перебувають на різних стадіях розробки, наприклад, до них належать карведіол, ADCI, TS 242S, ремацемід, фелбамат і бадипін. З іншого боку, неконкуруючі антагоністи NMDA рецепторів, такі як амантадин і мемантин - які задовольняють наведеним вище критеріям - вже використовувались клінічно протягом ряду років для лікування хвороби Паркінсона та деменції, відповідно, і дійсно, рідко викликають побічні ефекти при прийомі терапевтичних доз, що використовуються при відповідних для них показаннях.

З урахуванням вищезазначеного автори розробили ряд нових неконкуруючих антагоністів NMDA рецепторів на основі структури 1-аміноалкілциклогексану. Дане дослідження присвячене порівнянню антагоністичних властивостей похідних 1-аміноалкілциклогексану відносно до NMDA рецепторів в аналізах зв'язування з рецептором, patch clamp експериментах, екситотоксичності *in vitro*, трьох моделей судом і двох моделей порушення моторики. Замісники цих 1-аміноалкілциклогексанів подані в таблиці 6.

Даний винахід

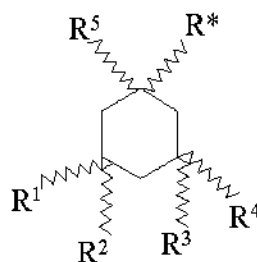
Тепер було виявлено, що деякі 1-аміноалкілциклогексани мають виражену і передбачувану антагоністичну активність відносно до NMDA рецепторів. Маючи вищезазначену властивість, ці речовини підходять для лікування широкого кола порушень ЦНС, що пов'язані з порушенням глутаматергічної передачі, більш прийнятно, у формі їх фармацевтичних композицій, в яких вони присутні разом з одним чи більше з фармацевтично прийнятних розріджувачів, носіїв або ексципієнтів.

Цілі винаходу

Метою даного винаходу є створення нових фармацевтичних сполук, які є 1-аміноалкілциклогексановими антагоністами NMDA рецепторів, та їх фармацевтичних композицій. Наступною метою даного винаходу є створення нового способу лікування, виключення, полегшення, тимчасового полегшення, або покращення небажаних порушень ЦНС, які пов'язані з порушеннями глутаматергічної передачі, за рахунок використання такої сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції, що містить її. Іншою метою винаходу є пропонування способу одержання зазначених активних сполук 1-аміноалкілциклогексану. Інші додаткові цілі стануть ясними далі, і ще додаткові цілі будуть очевидними фахівцям.

Автори винаходу вважають, що зміст даного винаходу можна підсумувати *inter alia* таким чином.

Сполука 1-аміноалкілциклогексану, яку вибрано з сполук формули



де R^* являє собою $-(CH_2)_n-(C(R^6)R^7)_m-NR^8R^9$, де $n+m = 0, 1$ або 2 ,

де R^1-R^9 незалежно вибирають з водню і нижчого (C_1-C_6) алкілу, причому, принаймні, R^1 , R^4 і R^5 являють собою нижчий алкіл,

таких як сполуки, в яких R^1-R^5 являє собою метил,

таких як сполуки, в яких R^1 являє собою етил,

таких як сполуки, в яких R^2 являє собою етил,

таких як сполуки, в яких R^3 являє собою етил,

таких як сполуки, в яких R^4 являє собою етил,

таких як сполуки, в яких R^5 являє собою етил,

таких як сполуки, в яких R^6 або R^7 являє собою метил,

таких як сполуки, в яких R^6 або R^7 являє собою етил,

і таких як сполуки, в яких сполуки вибирають з

групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,

1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-

діетилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1-етил-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану,

і N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану, і фармацевтично прий-

ятних солей будь-якої з названих вище

Крім того, спосіб лікування живих тварин для

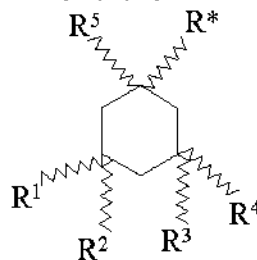
полегшення стану, що покращується за допомогою

антагоніста NMDA рецепторів, який включає ста-

дію введення зазначений живій тварині такої кіль-

кості сполуки 1-аміноалкілциклогексану, вибраної з

сполук формули



де R^* являє собою $-(CH_2)_n-(C(R^6)R^7)_m-NR^8R^9$, де $n+m = 0, 1$ або 2 ,

де R^1 - R^9 незалежно вибирають з водню і нижчого (C_1 - C_6)алкілу, що є ефективною для полегшення зазначеного стану,

такий спосіб, в якому R^1 - R^5 являє собою метил,

такий спосіб, в якому R^1 являє собою етил,

такий спосіб, в якому R^2 являє собою етил,

такий спосіб, в якому R^3 являє собою етил,

такий спосіб, в якому R^4 являє собою етил,

такий спосіб, в якому R^5 являє собою етил,

такий спосіб, в якому R^5 являє собою пропіл,

такий спосіб, в якому R^6 або R^7 являє собою метил,

такий спосіб, в якому R^6 або R^7 являє собою етил,

і такий спосіб, в якому сполуку вибирають з групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,

1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-

діетилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1-етил-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-

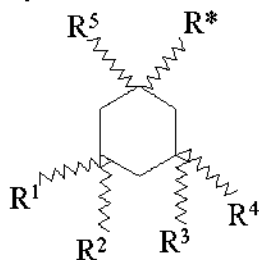
пентаметилциклогексану, і

N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану, і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з названих вище, і

такий спосіб, при якому сполуку вводять у форму і фармацевтичної композиції, що містить цю сполуку в комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами або носіями

Далі, фармацевтична композиція, яка містить антагоніст NMDA рецепторів в антагоністично ефективній відносно до NMDA рецепторів кількості, або ефективній імуномодуляторній, протималарійній, ефективній проти вірусу Вогна, або ефективній проти гепатиту С кількості сполуки 1-аміноалкілциклогексану, вибраної з сполук формули



де R^* являє собою $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

де $n+m=0, 1$ або 2 ,

де R^x - R^9 незалежно вибирають з водню і нижчого (C_1 - C_6)алкілу, причому, принаймні, R^1 , R^4 і R^5 являють собою нижчий алкіл, в поєднанні з одним чи більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами або носіями,

така фармацевтична композиція, в якій R^1 - R^5 являє собою метил,

така фармацевтична композиція, в якій R являє собою етил,

така фармацевтична композиція, в якій R^2 являє собою етил,

така фармацевтична композиція, в якій R^3 являє собою етил,

така фармацевтична композиція, в якій R^4 являє собою етил,

така фармацевтична композиція, в якій R^5 являє собою етил,

така фармацевтична композиція, в якій R^5 являє собою пропіл,

така фармацевтична композиція, в якій R^6 або R^7 являє собою метил,

така фармацевтична композиція, в якій R^6 або R^7 являє собою етил, і

така фармацевтична композиція, в якій сполуку вибирають з групи, що складається з

1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,

1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-

діетилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-

етилциклогексану,

1-аміно-1-етил-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексану,

N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану, і

N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-

пентаметилциклогексану, і

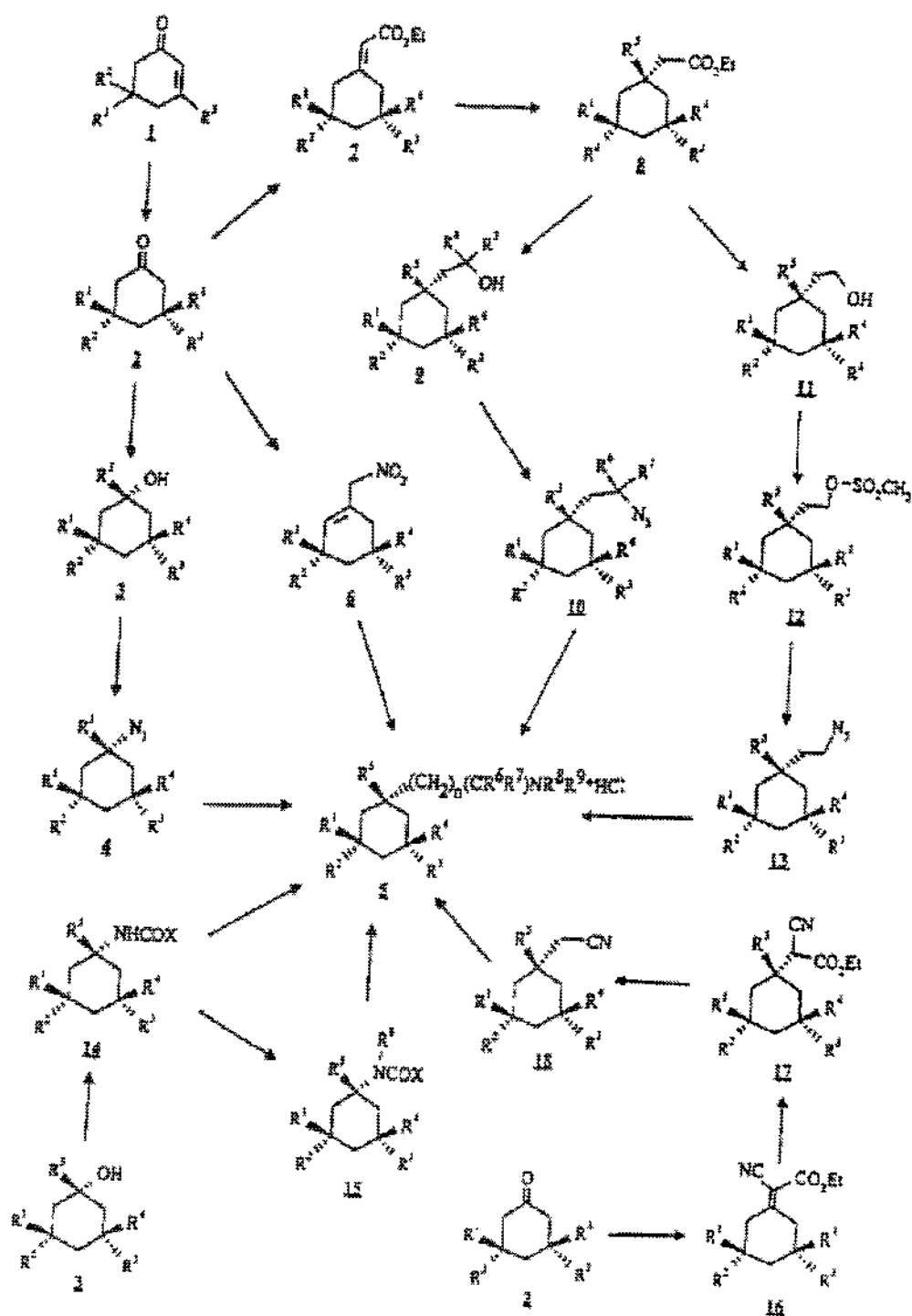
фармацевтично прийнятних солей будь-якої з названих вище

Докладний опис винаходу

Поданий нижче докладний опис і докладні приклади наведені лише з метою ілюстрації, і ніяким чином їх не слід розглядати як обмежуючі

МЕТОДИ

Хімія



Одержання 3-пропіл-5,5-диметил-2-циклогексен-1-ону (1-7)

Розчин 3-етокси-5,5-диметил-2-циклогексен-1-ону [1] (5,04г, 30 ммоль) в ефірі додають краплями

до перемішаного розчину пропілмагнійїду, одержаного з 90мг магнію та 90 ммоль 1-йодпропану в 60мл ефіру. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реак-

ційну суміш обробляють 5% розчином H_2SO_4 . Органічну фазу виділяють, промивають розсопом, сушать над сульфатом магнію й упарюють, одержуючи сире масло, яке поділяють на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан-етилацетат. Циклогексанон (1-7) одержують у вигляді безбарвного масла (2,0г, 70%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,92 (3H, т, $J=7\text{Гц}$), 1,03 (6H, с), 1,3-1,75 (2H, м), 2,16 (2H, т, $J=7\text{Гц}$), 2,17 (2H, д, $J=1,5\text{Гц}$), 2,21 (2H, с) і 5,87 (1H, т, $J=1,5\text{Гц}$).

Такі відомі циклогексанони 1 використовують для одержання сполук 2

- 1-1 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$) (комерційно доступний),
- 1-2 ($\text{R}^2=\text{Me}$)* (комерційно доступний),
- 1-3 ($\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$) (комерційно доступний),
- 1-4 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$) [2],
- 1-5 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$) (комерційно доступний),
- 1-6 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{Et}$) [3]

* $\text{R}^n=\text{H}$, якщо випущений

Інші вихідні матеріали одержують у такий самий або аналогічний спосіб

Загальний спосіб одержання циклогексанонів 2

Безводний хлорид міді (1) (7,5 ммоль) додають до охолодженого розчину алкілмагнійїодиду (15-18 ммоль) в ефірі. Одержану суміш перемішують в інертній атмосфері протягом 5 хвилин, і краплями додають розчин 2-циклогексен-1-ону 1 (10 ммоль), підтримуючи температуру нижчою від -5°C . Після того, як закінчується додання кетону, реакційну суміш перемішують протягом 1 години і обережно нейтралізують насиченим водним розчином NH_4Cl . В результаті традиційної обробки для реакції Гриньяра одержують сирий матеріал, який поділяють на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір-етилацетат. Циклогексанони 2 одержують у вигляді масел.

Виходи і спектральні дані ^1H ЯМР для сполук 2 подані в таблиці 1

Такі відомі циклогексанони 2 використовують для одержання сполук 3

- 2-1 ($\text{R}^4=\text{Me}$)* (комерційно доступний),
- 2-2 ($\text{R}^4=\text{Et}$) [4],
- 2-3 ($\text{R}^4=\text{Pr}$) [5],
- 2-4 ($\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$) [6],
- 2-5 ($\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Et}$) [7],
- 2-6 ($\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Pr}$) [8],
- 2-7 ($\text{R}^1=\text{R}^4=\text{Me}$) [9],
- 2-8 ($\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$) [10],
- 2-9 ($\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Et}$) [11],
- 2-13 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$) (комерційно доступний),
- 2-14 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Et}$) [10],
- 2-15 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Pr}$) [10]

* $\text{R}^n=\text{H}$, якщо випущений

Інші проміжні циклогексанони 2 одержують у такий самий або аналогічний спосіб. Циклогексанони 2 використовують для одержання сполук 3

Загальний спосіб одержання алкілциклогексанолів 3

Ефірний розчин алкілмагнійїодиду (3-4 еквіваленти) додають краплями до охолодженого розчину циклогексанону 2 в ефірі. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і обережно руйнують насиченим водним розчином

амонійхлориду. В результаті традиційної обробки для реакції Гриньяра одержують суміші діастереоізомерних спиртів 3, які поділяють на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір-етилацетат.

Виходи і результати спектральних досліджень ^1H ЯМР сполук 3 наведені в таблиці 2

Такі відомі циклогексанони 3 використовують для одержання сполук 4

3-1 (R^3 (R^4)= $\text{R}^5=\text{Me}$) * [9], тобто R^3 або R^4 і R^5 являють собою Me

3-4 ($\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$, $\text{R}^5=\text{Me}$) [12]

3-5 ($\text{R}^3=\text{R}^5=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{Et}$) [13]

3-7 ($\text{R}^1=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{Me}$) [14]

3-8 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{Me}$) [10]

2-13 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{Me}$) [10]

2-14 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$, $\text{R}^5=\text{Et}$) [15]

* $\text{R}^n=\text{H}$, якщо випущений

Інші проміжні циклогексанони 3 одержують у такий самий або аналогічний спосіб

Загальний спосіб одержання 1-алкіл-1-азидоциклогексанів 4

Спирт 3 змішують з 1,7-2н розчином азотисто-водневої кислоти (10-13 еквівалентів) в хлороформі, та охолоджують на бані зі льодом. Краплями додають розчин TiCl_4 (1,2 еквіваленти) в хлороформі, підтримуючи при цьому температуру нижчою від 5°C . Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин і вводять в колонку з окисом алюмінію, елюючи хлороформом. В результаті упарювання розчинника одержують діастереоізомерні азиди 4, які очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи легким петролейним ефіром.

Вихід і результати спектральних досліджень ^1H ЯМР сполук 4 наведені в таблиці 3

Інші проміжні 1-алкіл-1-азидоциклогексани 4 одержують у такий самий або аналогічний спосіб

Одержання 1-нпрометил-3,3,5,5-тетраметилциклогексену (6)

Розчин 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону (2-13) (1,54г, 10 ммоль) і етилендіаміну (60мг) в нпрометані (45мл) кип'ять із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 25 годин. Потім надлишок нпрометану вилучають у вакуумі, а залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан-етилацетат (6/1). Одержують 1,2г (61%) сполуку в у вигляді масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,96 і 1,03 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5- CH_3), 1,34 (2H, с, 4- CH_2), 1,82 (2H, шир с, 6- CH_2), 4,80 (2H, с, CH_2NO_2) і 5,64 (1H, шир с, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$)

Одержання етил 3,3,5,5-тетраметилциклогексипінацетату (7)

До перемішаного розчину триетилфосфоноацетату (49,32г, 0,22 моль) в сухому ТГФ (180мл) в атмосфері аргону невеликими порціями додають NaNH (8,8г, 0,22 моль, 60% суспензія в мінеральному маслі), при охолодженні крижаною водою. Перемішування продовжують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім протягом 10 хвилин додають розчин 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону (2-13) (30,85г, 0,2 моль), і одержану суміш кип'ять із зворотним холодильником протягом 22 годин. Потім її вили-

вають на лід (400г), продукт екстрагують ефіром (4х150мл), і одержаний розчин сушать над сульфатом магнію. Після концентрування у вакуумі маслянистий залишок переганяють при 145°C (11мм рт.ст.), одержуючи 36,8г (86%) сполуки 6 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,96 і 0,98 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,27 (3H, т, CH₃-етил), 1,33 (2H, м, циклогексан 4-CH₂), 1,95 і 2,65 (всього 4H, обидва с, циклогексан 2,6-CH₂), 4,14 (2H, кв, CH₂-етил) і 5,69 (1H, с, =C-H).

Одержання етил 3,3,5,5-тетраметилциклогексилацетату (8)

Етил 3,3,5,5-тетраметилциклогексиденацетат (2) (4,48г, 20 ммоль) в етанолі (100мл) підрують над 10% Pd/C (0,22г, 5 ваг %) при тиску 10атм протягом 18 годин. В результаті фільтрування крізь Celite™ та упарювання одержують 4,28г (95%) сполуки 8 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,89 і 1,02 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,26 (3H, т, J=7Гц, CH₃-етил), 0,6-1,55 (7H, м, протони кільця), 2,13 (2H, м, 2-CH₂), і 4,12 (2H, кв, J=7Гц, CH₂-етил).

Одержання 2-метил-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)пропан-2-олу (9)

Розчин етил 3,3,5,5-тетраметилциклогексилацетату (8) (2,26г, 10 ммоль) в ефірі (20мл) додають краплями до 2М розчину метилмагніййодиду в ефірі (20мл) протягом 15 хвилин, при охолодженні крижаною водою. Одержану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджують і гасять насиченим водним NH₄Cl. Після традиційної обробки продукт очищають на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан-етилацетат (20/1), одержуючи 1,7г (80%) сполуки 9 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,86 і 1,00 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,23 (6H, с, α-CH₃), 1,36 (2H, д, J=5Гц, -CH₂-), 0,6-2,04 (8H, м, протони кільця і OH).

Одержання 2-метил-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)-пропіл-2-азиду (10)

Ефірат трифтористого бору (0,77г, 0,69ммоль) додають краплями до перемішаного розчину 2-метил-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)пропан-2-олу (9) (0,96г, 4,53 ммоль) і триметилсилілазиду (0,63г, 0,72ммоль, 5,44 ммоль) в бензолі (10мл). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі суміш виливають у воду (20мл). Органічну фазу виділяють і промивають насиченим водним бікарбонатом натрію (10мл) і розсоллом (10мл). Одержаний розчин сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають на колонці з силікагелем, елюючи гексаном, одержуючи 0,56г (52%) сполуки 10 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,87 і 1,01 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,27 (6H, с, α-CH₃), 1,36 (2H, д, J=5Гц, -CH₂-), 0,6-1,85 (7H, м, протони кільця).

Одержання 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етанолу (11)

Розчин етил 3,3,5,5-тетраметилциклогексилацетату 8 (1,8г, 8,0 ммоль) в ефірі (30мл) додають краплями до перемішувача

ної суспензії літійалюмінійгидриду (0,9г, 24,0 ммоль) в ефірі (30мл), яку охолоджують на бані з льодом. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують, і решту літійалюмінійгидриду руйнують водою. Водний шар виділяють і двічі екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні фази промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан-етилацетат (4/1), одержуючи 1,2г (79%) сполуки 11 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,89 і 1,00 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,44 (2H, д, J=7Гц, 2-CH₂), 0,55-1,95 (8H, м, протони кільця і OH) і 3,70 (2H, т, J=7Гц, CH₂O).

Одержання 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етил метансульфонату (12)

Розчин метансульфонілхлориду (1,03г, 0,7мл, 9,0 ммоль) в сухому бензолі (20мл) додають до перемішаного розчину 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етанолу (11) (1,1г, 6,0 ммоль) і триетиламіну (1,2г, 1,7мл, 12 ммоль) в бензолі (40мл), при охолодженні в бані з льодом. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім фільтрують через коротку копонку з силікагелем, елюючи бензолом. В результаті упарювання розчинника одержують 1,48г (94%) сполуки 12 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,88 і 0,98 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,62 (2H, кв, J=7Гц, 2-CH₂), 0,65-2,0 (7H, м, протони кільця), 3,0 (3H, с, CH₃-SO₂) і 4,29 (2H, т, J=7Гц, CH₂O).

Одержання 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етилазиду (13)

Суміш азиду натрію (2,27г, 34,2 ммоль), 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етилметансульфонату (12) (1,46г, 5,57 ммоль) і диметилсульфоксиду (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин, розбавляють водою (50мл) і екстрагують ефіром (3х30мл). Органічну фазу промивають розсоллом (30мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи гексаном, і одержуючи 0,93г (80%) сполуки 13 у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, TMC) δ (мч) 0,87 і 0,99 (всього 12H, обидва с, циклогексан 3,5-CH₃), 1,47 (2H, д, J=7Гц, 2-CH₂), 0,55-1,9 (7H, м, протони кільця) і 3,31 (2H, т, J=7Гц, CH₂N₃).

Одержання N-форміл-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексанаміну (14-1)

До інтенсивно перемішаного розчину 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексанолу (3-13) (2,7г, 15,6 ммоль) і триметилсилілціаніду (2,36г, 23,8 ммоль) в оцтовій кислоті (2,5мл) в атмосфері аргону додають 98% сірчану кислоту (4,66г, 47,6 ммоль), підтримуючи температуру нижчою від -5°C. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 22 годин, потім виливають на лід (100г), нейтралізують 50% розчином NaOH до pH приблизно 7, і екстрагують ефіром (3х30мл). Об'єднані ефірні фази промивають розсоллом (50мл), сушать над сульфатом магнію і упарюють.

Злегка жовтий кристалічний залишок обробляють невеликою кількістю ацетонітрилу та відфільтровують, одержуючи 2,5г (80%) сполуки 14-1 у вигляді кристалів білого кольору Т плавлення 104-106°C

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,91 і 0,93 (всього 6H, обидва с, циклогексан 3,5- $\text{CH}_{2\text{екв}}$), 1,08 (2H, м, 2,6- $\text{CH}_{\text{екв}}$), 1,13 і 1,15 (всього 6H, обидва с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{екв}}$), 1,25 (2H, м, 4- CH_2), 1,32 і 1,38 (всього 3H, обидва с, 1- CH_3), 1,70 і 2,12 (всього 2H, обидва д, 14,7Гц, 2,6- $\text{CH}_{\text{акс}}$), 5,30 і 5,60 (всього 1H, обидва шир с, NH), 8,05 і 8,30 (всього 1H, обидва д, 2,0 і 12,7Гц, відповідно, HCO)

Одержання N-ацетил-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексаміну (14-2)

До інтенсивно перемішаного розчину 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексанолу (3-13) (3,0г, 17,65 ммоль) в ацетонітрилі (20мл) краплями додають (6мл) димлячої HNO_3 , підтримуючи при цьому температуру нижчою від 45°C. Одержану суміш перемішують при 45-50°C протягом 6 годин, потім її охолоджують, виливають у воду (30мл) і нейтралізують водним NH_3 . Водну фазу екстрагують ефіром (3x30мл). Об'єднані ефірні фази промивають розсолон (30мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють. В результаті кристалізації сирого продукту з холодного ацетонітрилу одержують 2,23г (60%) сполуки 14-2 у вигляді кристалів білого кольору Т плавлення 110°C

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,90 і 1,12 (всього 12H, обидва с, 3,5- CH_3), 1,33 (3H, с, 1- CH_3), 1,88 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 0,75-2,25 (6H, м, протони кільця) і 5,3 (1H, шир с, NH)

Одержання N-метоксикарбоніл-N,1,3,3,5,5-гексаметилциклогексаміну (15)

Метилхлорформіат (0,97г, 0,8мл, 10,3 ммоль) додають у вигляді однієї порції до суспензії гідрохлориду N,1,3,3,5,5-гексаметилциклогексаміну (5-20) (1,13г, 5,13 ммоль) і карбонату натрію (1,63г, 15,4 ммоль) в тетрагідрофурані (30мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім розбавляють водою (50мл) і екстрагують ефіром (3x30мл). Об'єднані органічні фази промивають 10% K_2SO_4 , розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю гексан-етилацет (6 1), одержуючи 0,90г (78%) сполуки 15 у вигляді масла

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,93 і 1,07 (всього 12H, обидва с, 3,5- CH_3), 1,23 (3H, с, 1- CH_3), 1,0-1,4 (4H, м, 4- CH_2 і 2,6- $\text{CH}_{\text{екв}}$), 2,58 (2H, д, $J=14$ Гц, 2,6- $\text{CH}_{\text{акс}}$), 2,87 (3H, с, CH_3N) і 3,64 (3H, с, CH_3O)

Одержання етил (3,3,5,5-тетраметилциклогексиден)ціаноацетату (16)

Суміш 3,3,5,5-тетраметилциклогексанолу (2-13) (2,64г, 17 ммоль), етил ціаноацетату (1,93г, 17 ммоль), оцтової кислоти (0,2мл) і ацетату амонію (0,2г) в бензолі (6,4мл) кип'яють із зворотним холодильником в установці Діна-Старка протягом 10 годин. До цього додають бензол (30мл) і розсіл (30мл), органічний шар виділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюючи гексаном і одержуючи 2,0г (50%) сполуки 16 у вигляді масла

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 1,01 (6H, с, 3,5- $\text{CH}_{\text{екв}}$), 1,05 (6H, с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{акс}}$), 1,34 (3H, т, $J=7$ Гц, етил- CH_3), 1,42 (2H, с, 4- CH_2), 2,46 і 2,79 (всього 4H, обидва с, 2,6- CH_2) і 4,29 (2H, кв, $J=7$ Гц, CH_2O),

Одержання етил (1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)ціаноацетату (17)

Безводний хлорид міді (1) (0,8г, 8 ммоль) додають до охолодженого розчину алкілмагнійїодиду (одержаного з магнію (0,46г, 19,2 ммоль) і йодометану (2,84г, 20 ммоль)) в ефірі (12мл). Цю суміш перемішують в інертній атмосфері протягом 5 мин, і краплями додають розчин етил (3,3,5,5-тетраметилциклогексиден)ціаноацетату (16) (2г, 8 ммоль) в ефірі (10мл), підтримуючи при цьому температуру нижчою від -15°C. По закінченні додання кетону, реакційну суміш перемішують протягом 3 годин і обережно нейтралізують насиченим водним розчином NH_4Cl . В результаті традиційної обробки для реакцій Гриньяра одержують сирий матеріал, який поділяють на колонці з силкагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір-етилацетат (20 1), одержуючи 1,0г (47%) сполуки 11 у вигляді масла

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,98 (9H, с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{екв}}$ та 1- CH_3), 1,08 (6H, с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{акс}}$), 1,31 (3H, т, $J=7$ Гц, етил- CH_3), 1,2-1,5 (6H, м, протони кільця), 3,41 (1H, с, α -CH) і 4,25 (2H, кв, $J=7$ Гц, CH_2O)

Одержання 1-ціанометил-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану (18)

Суміш етил (1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)ціаноацетату (17) (1г, 3,7 ммоль), LiCl (0,05г) і води (0,15мл) в ДМСО (2,5мл) нагрівають при 150-160°C протягом 4 годин. Розчин виливають у воду (70мл) і екстрагують ефіром (4x20мл). Ефір промивають розсолон (2x50мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають на колонці з силкагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір-етилацетат (20 1), одержуючи 0,66г (94%) сполуки 18 у вигляді масла

^1H ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (мч) 0,98 (9H, с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{екв}}$ і 1- CH_3), 1,02 (6H, с, 3,5- $\text{CH}_{2\text{акс}}$), 1,21 (3H, с, протони кільця), 1,31 (3H, с, протони кільця) і 2,31 (2H, с, CH_2CN)

IR (чистий) $\nu_{\text{CN}} = 2242\text{cm}^{-1}$

Загальний спосіб одержання гідрохлоридів алкілциклогексанамінів 5-1 - 5-25

Розчин 4, 10 або 13-15, 18 в ефірі додають краплями до перемішаного суспензії літійалюмініїдгидриду (4 еквіваленти) в ефірі, який охолоджують на бані зі льодом. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі у випадку сполук 4, 10, 13, або кип'яють із зворотним холодильником в випадку 14, 15, 18, аж доки не завершується перетворення вихідного матеріалу (контроль за допомогою ТШХ). Решту літійалюмініїдгидриду руйнують водою, водний шар виділяють і двічі екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні фази промивають розсолон, сушать над NaOH , фільтрують та упарюють. Одержаний амін обробляють HCl без характеристики. Готують гідрохлорид аміну, або пропускаючи газоподібний HCl через розчин аміну в гексані, або додаючи 1н розчин HCl в ефірі до розчину аміну. В обох випадках розчинник вилучають після додання HCl , залишок обробляють гексаном або ацетонітрилом, і кристалічний про-

дукт відфільтровують, одержуючи сполуки 5-1 - 5-25 дуже доброго ступеню чистоти

Фізичні властивості і виходи сполук 5-1 - 5-25 наведені в таблиці 4

Результати досліджень ^1H ЯМР сполук 5-1 - 5-25 подані в таблиці 5

Додаткові 1-аміноалкілциклогексани та їх гідрохлориди одержують у такий самий або аналогічний спосіб. Гідрохлориди можна перетворити на вільні основи або на інші солі приєднання кислот, як розкрито у "ACID ADDITION SALTS"

Одержання гідрохлориду 3,3,5,5-тетраметилциклогексилметиламіну (5-26)

Розчин 1-нітрометил-3, 3, 5, 5-тетраметилциклогексену (6) (1,1г, 5,63 ммоль) в суміші етанолу (140мл) і хлороформу (2,8мл) підрують над 10% Pd/C (280mg) при 5атм протягом 20 годин, фільтрують і упарюють. Сирий продукт обробляють ефіром, фільтрують і промивають ефіром, одержуючи 0,57г (50%) аміну 5-26

Фізичні властивості і виходи сполуки 5-26 наведені в таблиці 4

Результати досліджень ^1H ЯМР сполуки 5-26 наведені в таблиці 5

Амін 5-27 одержують у відомий фахівцям спосіб [16]

Амін 5-28 [17] одержують згідно з загальним способом з відповідного азиду [18]. Всі фізичні властивості добре відповідають наведеним даним [17]

Ступінь чистоти всіх одержаних сполук перевіряли за допомогою газової хроматографії (MN-OV-1, 25м x 0,53мм, $d_f=1,0\text{мм}$, 50-270°C (10°C/хвил))

Солі приєднання кислот

В якості кислот, придатних для одержання солей приєднання кислот згідно з способом даного винаходу можна назвати такі з мінеральних кислот: хлористоводневу, бромистоводневу, метансульфонову, ізотіонову, сірчану, фосфорну і сульфамінову кислоти, а з органічних кислот: оцтову, пропіонову, малеїнову, фумарову, виннокам'яну, лимонну, щавлеву і бензойну кислоти. Більш прийнятними кислотами є хлористоводнева, лимонна і малеїнова. При бажанні можна одержати й інші фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот, і одну сіль приєднання кислоти можна перетворити на іншу, нейтралізуючи одну сіль, наприклад, хлористоводневу, одержуючи вільну основу, а потім знову окислюючи іншою вибраною мінеральною або органічною кислотою, одержуючи іншу фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, як добре відомо фахівцям

Таблиця 1

Циклогексанони 2

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Вихід (%)	^1H ЯМР (CDCl ₃ , TMC), δ (мч)
2-10	Me		Me	Pr	8,15	0,86 (3H, т, 6Гц), 0,98 (3H, с), 1,01 (3H, д, 5Гц), 1,05-1,35 (4H, м), 1,55-2,05 (4H, м), 2,11 (2H, с), 2,34 (1H, м)
2-11	Me	Me		Et	54	0,88 (3H, с), 0,90 (3H, т, 7Гц), 1,06 (3H, с), 1,15-1,45 (2H, м), 2,13 (2H, с), 1,45-2,45 (5H, м)
2-12	Me	Me		Pr	74	0,87 (6H, м), 1,15 (3H, с), 1,15-1,45 (4H, м), 2,13 (2H, с), 1,45-2,45 (5H, м)
2-16	Me	Me	Et	Et	83,5	0,78 (6H, т, 7Гц), 1,04 (6H, с), 1,37 (2H, кв, 7Гц), 1,52 (2H, с), 2,16 (4H, с)
2-17	Me	Me	Pr	Pr	79	0,87 (6H, м), 1,03 (6H, с), 1,25 (8H, м), 1,53 (2H, с), 2,16 (4H, с)

Таблиця 2

1-алкілциклогексанолі 3

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Вихід (%)	^1H ЯМР (CDCl ₃ , TMC), δ (мч)
3-2a				Et	Me	93	0,84 (3H, т, 7Гц), 1,17 (3H, с), 1,0-1,85 (12H, м)
3-2b			Et		Me		0,87 (3H, т, 7Гц), 1,21 (3H, с), 1,0-1,85 (12H, м)
3-3a				Pr	Me		0,86 (3H, т, 7Гц), 1,18 (3H, с), 1,0-1,9 (14H, м)
3-3b			Pr		Me	88	0,86 (3H, т, 7Гц), 1,19 (3H, с), 1,0-1,85 (14H, м)
3-6a			Me	Pr	Me		0,83 (3H, с), 0,86 (3H, м), 1,19 (3H, с), 1,0-1,85 (13H, м)
3-6b			Pr	Me	Me		0,86 (3H, т, 6,5Гц), 1,04 (3H, с), 1,17 (3H, с), 0,95-1,95 (13H, м)
3-9	Me		Et	Me	Me	94	0,80 (3H, с), 0,81 (3H, т, 7Гц), 0,86 (3H, д, 6,5Гц), 1,17 (3H, с), 0,9-2,0 (10H, м)
3-10	Me		Pr	Me	Me	88	0,81 (6H, м), 0,86 (3H, д, 6,5Гц), 1,17 (3H, с), 0,9-2,0 (12H, м)
3-11	Me	Me		Et	Me	84	0,87 (6H, м), 1,08 (3H, с), 1,18 (3H, с), 0,95-1,95 (10H, м)
2-12	Me	Me		Pr	Me	88	0,88 (6H, м), 1,09 (3H, с), 1,18 (3H, с), 0,9-1,95 (12H, м)

Продовження таблиці 2

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Вихід (%)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , TMC), δ (мч)
3-15	Me	Me	Me	Me	Pr	85	0,89 (9H, м), 1,21 (6H, с), 0,95-1,7 (11H, м)
3-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	89	0,81 (3H, т, 7Гц), 0,89, 1,17, і 1,21 (всього 12H, всі с), 0,9-1,35 (5H, м), 1,35-2,0 (4H, м)
3-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	88	0,84 (3H, м), 0,88 і 1,19 (всього 12H, всі с), 0,9-1,35 (7H, м), 1,35-2,0 (4H, мт)
3-18	Me	Me	Et	Et	Me	87	0,78 (6H, т, 7Гц), 0,89 (3H, с), 1,19 (6H, с), 0,95-1,3 (7H, м), 1,3-2,05 (4H, м)
3-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	90	0,86 (6H, т, 6,5), 0,88 (3H, с), 1,18 (6H, с), 0,9-1,3 (11H, м), 1,3-2,05 (4H, м)

Таблиця 3

1-алкіл-1-азидоциклогексани 4

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Вихід (%)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , TMC), δ (мч)
4-1a				Me	Me	31	0,89 (3H, д, 6,5Гц), 1,31 (3H, с), 0,95-2,0 (9H, м)
4-1b			Me		Me	6	0,92 (3H, д, 6,5Гц), 1,28 (3H, с), 1,0-2,0 (9H, м)
4-2a				Et	Me	26	0,88 (3H, т, 7Гц), 1,29 (3H, с), 0,95-2,0 (11H, м)
4-2b			Et		Me	4	0,88 (3H, т, 6,5Гц), 1,27 (3H, с), 1,0-2,0 (11H, м)
4-3a				Pr	Me	24	0,88 (3H, т, 6,5Гц), 1,29 (3H, с), 1,0-2,0 (13H, м)
4-3b			Pr		Me	11	0,88 (3H, т, 6,5Гц), 1,27 (3H, с), 1,0-2,0 (13H, м)
4-4			Me	Me	Me	65	0,90 (3H, с), 1,08 (3H, с), 1,27 (3H, с), 1,0-1,95 (8H, н)
4-5			Me (Et)	Et (Me)	Me	60	0,82 і 1,04 (всього 3H, с), 0,82 (3H, т, 7Гц), 1,28 і 1,29 (всього 3H, с), 0,9-2,0 (10H, м)
4-6			Me (Pr)	Pr (Me)	Me	66	0,85 і 1,07 (всього 3H, с), 0,87 і 0,90 (всього 3H, т, 6,5Гц), 1,29 (3H, с), 1,0-1,95 (12H, м)
4-1	Me (H)	H (Me)	H (Me)	Me (H)	Me	31	0,87 (6H, д, 6Гц), 1,27 і 1,29 (всього 3H, с), 0,95-2,15 (8H, м)
4-8a	Me		Me	Me	Me	42	0,86 (3H, д, 6Гц), 0,89 (3H, с), 1,09 (3H, с), 1,27 (3H, с), 0,95-1,9 (7H, м)
4-8b		Me	Me	Me	Me	12	0,92 (3H, д, 6Гц), 0,94 (3H, с), 0,97 (3H, с), 1,36 (3H, с), 0,95-2,0 (7H, м)
4-9a	Me		Et	Me	Me	47	0,81 (6H, с та м), 0,86 (3H, д, 6Гц), 1,27 (3H, с), 0,95-1,95 (9H, м)
4-9b		Me	Me	Et	Me	12	0,81 (3H, т, 7Гц), 0,87 (3H, с), 0,91 (3H, д, 6Гц), 1,34 (3H, с), 0,95 (9H, м)
4-10a	Me		Pr	Me	Me	44	0,81 (3H, с), 0,84 (3H, д, 6Гц), 0,87 (3H, м), 1,27 (3H, с), 1,0-2,0 (11H, м)
4-10b		Me	Me	Pr	Me	9	0,88 (6H, с та м), 0,91 (3H, д, 6Гц), 1,34 (3H, с), 1,0-1,95 (11H, м)
4-11a	Me	Me		Et	Me	45	0,91 (3H, т, 7Гц), 0,92 (3H, с), 1,12 (3H, с), 1,31 (3H, с), 1,0-1,9 (9H, м)
4-11b	Me	Me	Et		Me	12	0,92 (3H, т, 7Гц), 0,97 і 0,99 (всього 6H, с), 1,37 (3H, с), 1,0-1,9 (9H, м)
4-12a	Me	Me		Pr	Me	54	0,90 (6H, с та м), 1,10 (3H, с), 1,28 (3H, с), 0,95-1,9 (11H, м)
4-12b	Me	Me	Pr		Me	7	0,89 (3H, т, 7Гц), 0,95 (3H, с), 0,98 (3H, с), 1,37 (3H, с), 1,0-1,9 (11H, м)
4-13	Me	Me	Me	Me	Me	67	0,89 (6H, с), 1,18 (6H, с), 1,29 (3H, с), 0,95-1,9 (6H, м)
4-14	Me	Me	Me	Me	Et	39	0,89 (6H, с), 0,96 (3H, т, 7Гц), 1,19 (6H, с), 1,0-1,9 (8H, м)
4-15	Me	Me	Me	Me	Pr	65	0,89 (6H, с), 0,93 (3H, м), 1,18 (6H, с), 1,0-1,6 (10H, м)
4-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	77	0,82 (3H, м), 0,89, 1,14 і 1,18 (всього 9H, с), 1,26 і 1,29 (всього 3H, с), 0,95-1,9 (8H, м)

Продовження таблиці 3

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Вихід (%)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , TMS), δ (мч)
4-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	71	0,86, 0,88 (всього 3H, т, 6,5Гц), 0,90, 1,17, 1,19 (всього 9H, с), 1,28, 1,32 (всього 3H), 0,95-1,9 (10H, м)
4-18	Me	Me	Et	Et	Me	66	0,78 (6H, т, 7Гц), 0,90 (3H, с), 1,18 (3H, с), 1,31 (3H, с), 0,95-1,95 (10H, м)
4-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	61	0,89 (9H, с та м), 1,17 (3H, с), 1,27 (3H, с), 0,95-1,95 (14H, м)

Таблиця 4

Похідні аміноциклогексану 5

Mrz 2/	Сполука	Формула	м в	Елементний аналіз						Т пл (°C)	Вихід (%)
				Розрах (%)			Знайдено (%)				
				C	H	N	C	H	N		
625	5-1a	C ₈ H ₁₇ N·HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	>250	63
631	5-1b	C ₈ H ₁₇ N·HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	200-202	48
629	5-2a	C ₉ H ₁₉ N·HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	>250	66
630	5-2b	C ₉ H ₁₉ N·HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	179-181	43
627	5-3a	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>250	80
628	5-3b	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	181-182	81
621	5-4	C ₉ H ₁₉ N·HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	230-231	73
620	5-5	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	168-170	71
617	5-6	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	106-108	68
616	5-7	C ₉ H ₁₉ N·HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	280-282	50
607	5-8a	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	74
608	5-8b	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	57
622	5-9a	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	250-253	68
624	5-9b	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	228-231	60
618	5-10a	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	167-168	57
619	5-10b	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	237-238	36
633	5-11a	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	255-257	69
632	5-11b	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	216-218	44
635	5-12a	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	218-221	83
634	5-12b	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	200-203	44
579	5-13	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	235-237	82
600	5-14	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl·H ₂ O	237,86	60,6	10,6	5,9	60,6	10,6	5,9	215-218	74
601	5-15	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl	233,87	66,8	11,7	6,0	66,8	11,7	6,0	>280	88
615	5-16	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	162-163	65
614	5-17	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl·0,5H ₂ O	242,84	64,3	12,0	5,8	63,8	12,0	5,6	106-107	54
623	5-18	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl·H ₂ O	251,89	62,0	10,8	5,6	62,0	10,8	5,6	99-102	78
626	5-19	C ₁₅ H ₃₁ N·HCl	261,93	68,8	12,0	5,3	68,8	12,0	5,3	167-169	72
640	5-20	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,7	6,3	249-251	86
639	5-21	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl	233,82	66,8	12,1	6,0	66,6	12,3	5,9	257-259	82
642	5-22	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl·H ₂ O	251,82	62,0	12,0	5,6	62,0	12,0	5,5	>210	98
645	5-23	C ₁₄ H ₂₉ N·HCl	247,85	67,8	12,2	5,7	67,6	12,3	5,6	205-207	89
644	5-24	C ₁₂ H ₂₅ N·HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,4	11,9	6,2	>250	83
662	5-25	C ₁₂ H ₂₇ N·HCl·0,5H ₂ O	242,84	64,3	12,0	5,8	64,9	11,9	5,7	>250	64
580	5-26	C ₁₁ H ₂₃ N·HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,1	11,4	6,9	>230	50
557	5-27	C ₁₀ H ₂₁ N·HCl	191,75	62,6	11,6	7,3	62,3	11,6	7,2	>250 (розкл.)	70
641	5-28	C ₇ H ₁₅ N·HCl	149,7	56,2	10,8	9,4	55,9	11,0	9,2	283-285	69

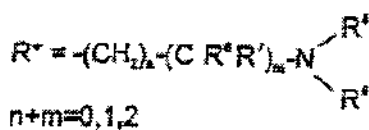
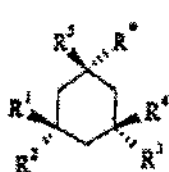
Таблиця 5

Спектри похідних аміноциклопексану 5

Сполука	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , TMC), δ (мч)
5-1a	0,89 (3H, д, 6Гц), 0,9-1,4 (3H, м), 1,44 (3H, с), 1,5-2,3 (6H, м), 8,3 (3H, шир с)
5-1b	0,90 (3H, д, 5Гц), 1,46 (3H, с), 1,0-2,3 (9H, м), 8,3 (3H, шир с)
5-2a	0,87 (3H, т, 7Гц), 1,45 (3H, с), 1,0-2,3 (11H, м), 8,35 (3H, шир с)
5-2b	0,87 (3H, т, 7Гц), 1,46 (3H, с), 1,0-2,2 (11H, м), 8,3 (3H, шир с)
5-3a	0,86 (3H, т, 6,5Гц), 0,95-1,4 (7H, м), 1,45 (3H, с), 1,5-2,2 (6H, м), 8,3 (3H, шир с)
5-3b	0,85 (3H, т, 7Гц), 1,47 (3H, с), 0,95-2,2 (13H, м), 8,3 (3H, шир с)
5-4	0,96 (3H, с), 1,05 (3H, с), 1,50 (3H, с), 1,1-1,95 (8H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-5	0,82 (3H, т, 7Гц), 0,90 і 1,04 (всього 3H, обидва с), 1,48 і 1,50 (всього 3H, обидва с), 1,1-2,0 (10H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-6	0,88 (3H, м), 0,94 і 1,07 (всього 3H, обидва с), 1,49 і 1,52 (всього 3H, обидва с), 1,1-2,0 (12H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-7	0,90 (6H, д, 6Гц), 1,44 і 1,50 (всього 3H, обидва с), 0,95-2,4 (8H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-8a	0,90 і 0,91 (всього 6H, д, с), 1,23 (3H, с), 1,44 (3H, с), 0,95-2,3 (7H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-8b	0,92, 0,96 і 0,98 (всього 9H, д, с, с), 1,56 (3H, с), 1,04-2,4 (7H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-9a	0,83 (с) і 0,87 (м, всього 9H), 1,47 (3H, с), 1,0-2,2 (9H, м), 8,15 (3H, шир с)
5-9b	0,7-1,0 (м) і 0,89 (с, всього 9H), 1,55 (3H, с), 1,05-2,2 (9H, м), (3H, шир с)
5-10a	0,7-0,95 (м) і 0,86 (с, всього 9H), 1,51 (3H, с), 0,95-2,3 (11H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-10b	0,7-1,0 (м) і 0,90 (с, всього 9H), 1,54 (3H, с), 1,05-2,1 (11H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-11a	0,8-1,0 (м) і 0,91 (с, всього 6), 1,22 (3H, с), 1,44 (3H, с), 1,0-2,3 (9H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-11b	0,88 (м) і 0,96 (с, всього 9H), 1,50 (3H, с), 1,0-2,15 (9H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-12a	0,91 (6H, м), 1,22 (3H, с), 1,45 (3H, с), 1,0-2,3 (11H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-12b	0,89 (м), 0,97 (с, всього 9H), 1,54 (3H, с), 1,0-2,2 (11H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-13	1,02 і 1,07 (всього 12H, с), 1,26 (2H, м), 1,62 (3H, с), 1,71 (4H, м)
5-14	1,03 і 1,07 (всього 12H, с), 1,09 (3H, т, 7Гц), 1,29 (2H, с), 1,59 і 1,81 (всього 4H, д, 14Гц), 1,96 (2H, кв, 7Гц), 8,15 (3H, шир с)
5-15	0,93 (3H, т, 7Гц), 1,01 і 1,04 (всього 12H, с), 1,29 (2H, с), 1,35-2,0 (4H, м), 1,70 (4H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-16	0,83 (3H, м), 1,00, 1,02 і 1,07 (всього 9H, с), 1,2-1,5 (4H, м), 1,59 і 1,63 (всього 3H, обидва с), 1,70 (4H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-17	0,87 (3H, м), 1,0-1,1 (9H, м), 1,1-1,4 (6H, м), 1,60 і 1,64 (всього 3H, обидва с), 1,70 (4H, м), 8,25 (3H, шир с)
5-18	0,78 (6H, т, 7Гц), 1,04 (6H, с), 1,27 (2H, м), 1,40 (4H, м), 1,59 (3H, с), 1,6-1,8 (4H, м), 8,25 (3H, шир с)
1-19	0,87 (6H, м), 1,04 (6H, с), 1,1-1,5 (10H, м), 1,60 (3H, с), 1,5-1,95 (4H, м), 8,2 (3H, шир с)
5-20	1,00 і 1,11 (всього 12H, с), 1,29 (2H, м), 1,57 (3H, с), 1,72 (4H, дд, 14Гц), 2,56 (3H, т, 6Гц), 9,2 (2H, шир с)
5-21	0,98 і 1,11 (всього 12H, с), 1,29 (2H, м), 1,56 (3H, т, 7Гц), 1,61 (3H, с), 1,82 (4H, м), 3,0 (2H, м), 9,1 (2H, шир с)
5-22	1,03 і 1,12 (всього 12H, с), 1,32 (2H, м), 1,45 (3H, с), 1,64 і 1,97 (всього 4H, д, 14Гц), 2,69 (6H, д, 5Гц)
5-23	0,85 (6H, с), 1,02 (6H, с), 0,6-1,95 (7H, м), 1,46 (6H, с), 1,60 (2H, д, 5Гц), 8,35 (3H, шир с)
5-24	0,87 (6H, с), 0,98 (6H, с), 0,6-1,85 (9H, м), 3,02 (2H, м), 8,30 (3H, шир с)
5-25	0,96 (6H, с), 1,02 (6H, с), 1,07 (3H, с), 1,18 (6H, с), 1,73 (2H, м), 3,03 (2H, м), 8,28 (3H, шир с)
5-26	0,97 (12H, шир с), 1,0-2,2 (7H, м), 2,80 (2H, м), 8,35 (3H, шир с)
5-27	0,97 (8H, с), 1,04 (8H, с), 1,12 (1H, д, 13,7Гц), 1,2-1,4 (5H, м), 1,92 (2H, д, 12,3Гц), 3,47 (1H, м), 8,30 (3H, шир с)
5-28	1,47 (3H, с), 1,2-2,2 (10H, м), 8,3 (3H, шир с)

Таблиця 6

Основна структура аміно- і аміноалкілциклогексанів

 R^1-R^4 = НИЖЧІЙ АЛКАЛ

Mrz 2/	Сполука	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^*
625	5-1a	H	H	H	Me	Me	NH ₂
631	5-1b	H	H	Me	H	Me	NH ₂
629	5-2a	H	H	H	Et	Me	NH ₂
630	5-2b	H	H	Et	H	Me	NH ₂
627	5-3a	H	H	H	Pr	Me	NH ₂
628	5-3b	H	H	Pr	H	Me	NH ₂
621	5-4	H	H	Me	Me	Me	NH ₂
620	5-5	H	H	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
617	5-6	H	H	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
616	5-1	Me (H)	H (Me)	H (Me)	Me (H)	Me	NH ₂
643	5-8a	Me	H	Me	Me	Me	NH ₂
608	5-8b	H	Me	Me	Me	Me	NH ₂
622	5-9a	Me	H	Et	Me	Me	NH ₂
624	5-9b	H	Me	Me	Et	Me	NH ₂
618	5-10a	Me	H	Pr	Me	Me	NH ₂
619	5-10b	H	Me	Me	Pr	Me	NH ₂
633	5-11a	Me	Me	H	Et	Me	NH ₂
632	5-11b	Me	Me	Et	H	Me	NH ₂
635	5-12a	Me	Me	H	Pr	Me	NH ₂
634	5-12b	Me	Me	Pr	H	Me	NH ₂
579	5-13	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂
600	5-14	Me	Me	Me	Me	Et	NH ₂
601	5-15	Me	Me	Me	Me	Pr	NH ₂
615	5-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
614	5-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
623	5-18	Me	Me	Et	Et	Me	NH ₂
62 6	5-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	NH ₂
640	5-20	Me	Me	Me	Me	Me	NHMe
639	5-21	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂ Et
642	5-22	Me	Me	Me	Me	Me	N(Me) ₂
645	5-23	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂
644	5-24	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂
662	5-25	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NH ₂
580	5-26	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ NH ₂
557	5-27	Me	Me	Me	Me	H	NH ₂
641	5-28	H	H	H	H	Me	NH ₂

Фармацевтичні композиції

Активні інгредієнти даного винаходу разом з одним чи більше з звичайних ад'ювантів, носіїв або розріджувачів, можуть бути приготовані у формі фармацевтичних композицій і їх одиничних дозових форм, і такі форми можуть використовуватись у твердому вигляді, як таблетки в оболонці або без неї, або можуть бути заповнені в капсули, або можуть бути в рідкому вигляді, наприклад у формі розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів, або у формі заповнених ними капсул, причому всі призначені для перорального введення, в формі супо-

зиторів або капсул для ректального введення, або в формі стерильних розчинів, які використовуються для парентерального введення (включаючи внутрішньовенне або підшкірне). Такі фармацевтичні композиції і їх одиничні дозові форми можуть включати звичайні або нові інгредієнти в звичайній або спеціальній кількості, з доданням або без додання додаткових активних сполук або складових частин, і такі одиничні дозові форми можуть містити будь-яку ефективну кількість активного інгредієнта, що відповідає передбачуваним інтервалам денної дози. Таблетки, що містять від двадцяти

(20) до ста (100)мг активного інгредієнта або, в більш загальному випадку, від десяти (10) до двохсот п'ятдесяти (250)мг в таблетці, можуть слугувати підходящими прикладами одиничних дозових форм

Спосіб лікування

Завдяки своєму високому ступеню активності і низькій токсичності, разом з найбільш сприятливими терапевтичними показниками, активні речовини даного винаходу можна вводити в організм того, хто потребує цього, наприклад, тварини (включаючи людину) для лікування покращення, полегшення, тимчасового полегшення, або виключення небажаних симптомів або стану, або представницьких симптомів чи станів, зазначених будь-де у цій заявці, більш прийнятно паралельно, водночас або разом з одним чи більше з фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв або розріджувачів, особливо і більш прийнятно в формі їх фармацевтичних композицій, у будь-який з перорального, ректального або парентерального (включаючи внутрішньовенний і підшкірний) або в деяких випадках навіть поверхневий спосіб, в ефективній кількості. Підходящими дозовими інтервалами є 1-1000мг на день, більш прийнятно 10-500мг на день, і особливо 50-500мг на день, залежно від конкретного способу введення, форми, що вводиться, показань, в зв'язку з якими призначено їх прийом, конкретного пацієнта та ваги його тіла, а також переваг і досвіду лікаря або ветеринара

Приклади представницьких фармацевтичних композицій

За допомогою звичайно використовуваних розчинників, допоміжних агентів і носіїв продукти реакції можна приготувати у вигляді таблеток, таблеток в оболонці, капсул, розчинів в крапельницях, супозиторіїв, препаратів для ін'єкцій і впливань, тощо, та можна використовувати в терапії при пероральному, ректальному, парентеральному або інших видах введення. Представницькими фармацевтичними композиціями є такі

(а) Таблетки для перорального прийому, що містять активний інгредієнт, можна одержати за допомогою звичайних методик таблетування

(б) Для одержання супозиторіїв можна використовувати будь-яку основу для супозиторіїв для включення в них у звичайний спосіб активного інгредієнта, таку основу, як поліетиленгліколь, що є твердою речовиною при нормальній кімнатній температурі, але розплавляється при температурі тіла чи близько цього значення температури

(с) Для парентеральних (включаючи внутрішньовенні і підшкірні) стерильних розчинів використовують активні інгредієнти разом з традиційними інгредієнтами, в звичайних кількостях, такі як, наприклад, хлорид натрію і двічі дистильовану воду q s, згідно із звичайною процедурою, такою як фільтрування, заповнення в стерильних умовах в ампули або флакони для внутрішньовенних впливань, і обробка в автоклаві для стерилізації

Інші підходи фармацевтичні композиції будуть очевидними фахівцям

Наведені далі приклади подано лише з метою ілюстрації, і вони ніяким чином не є обмежувальними

Приклад 1

Композиція для таблеток

Підходящою композицією для таблеток, що містять 10мг активного інгредієнта, є така

Активний інгредієнт	10мг
Лактоза	63мг
Мікрористалічна целюлоза	21мг
Тальк	4мг
Стеарат магнію	1мг
Колоїдний двоокис кремнію	1мг

Приклад 2

Композиція для таблеток

Іншою підходящою композицією для таблеток, що містять 100мг активного інгредієнта, є така

Активний інгредієнт	100мг
Картопляний крохмаль	20мг
Полівінілпіролідон	10мг

Таблетки покриті оболонкою і забарвлені

Склад матеріалу оболонки

Лактоза	100мг
Мікрористалічна целюлоза	80мг
Желатин	10мг
Зшитий Полівінілпіролідон	10мг
Тальк	10мг
Стеарат магнію	2мг
Колоїдний двоокис кремнію	3мг
Забарвлюючий пігмент	5мг

Приклад 3

Композиція для капсул

Підходящою композицією для капсул, що містять 50мг активного інгредієнта, є такою

Активний інгредієнт	50мг
Кукурудзяний крохмаль	20мг
Двоосновний фосфат кальцію	50мг
Тальк	2мг
Колоїдний двоокис кремнію	2мг

Композицією заповнюють желатинові капсули

Приклад 4 Розчин для ін'єкцій

Підходящою композицією для розчинів для ін'єкцій, що містять 1% активного інгредієнта, є така

Активний інгредієнт	12мг
Хлорид натрію	8мг
Стерильна вода до 1мл	1мл

Приклад 5 Рідина для перорального прийому

Підходящою композицією для 1л рідкої суміші, що містить 2мг активного інгредієнта в 1мл суміші, є така

Активний інгредієнт	2г
Сахароза	250г
Глюкоза	300г
Сорбіт	150г
Оранжевий барвник Sunset Yellow	10г
Очищена вода до	1000мл

Приклад 6 Рідина для перорального прийому

Іншою підходящою композицією для 1л рідкої суміші, що містить 20мг активного інгредієнта в 1мл суміші, є така

Активний інгредієнт	20г
Трагакант	7г
Гліцерин	50г
Сахароза	400г
Метилпарабен	0,5г
Пропілпарабен	0,05г
Смаковий агент чорної смородини	10г

Розчинний червоний барвник	0,02г
Очищена вода до	1000мл
Приклад 7	
Рідина для перорального прийому	
Іншою підходящою композицією для 1л рідкої суміші, що містить 2мг активного інгредієнта в 1мл суміші, є така	
Активний інгредієнт	2г
Сахароза	400г
Гірка настойка апельсинової шкірки	20г
Солодка настойка апельсинової шкірки	15г
Очищена вода до	1000мл
Приклад 8	
Аерозольна композиція 180г аерозольного розчину містять	
Активний інгредієнт	10г
Олеїнова кислота	5г
Етанол	81г
Очищена вода	8г
Тетрафторетан	75г
15мл розчину заповнюють в алюмінієві аерозольні балони, закривають дозувальним клапаном і створюють тиск 3,0 бар	
Приклад 9	
100г розчину містять	
Активний інгредієнт	10,0г
Етанол	57,5г
Пропіленгліколь	7,5г
Диметилсульфоксид	5,0г
Гідроксіетилцелюлоза	0,4г
Очищена вода	19,6г
1,8мл розчину приміщують на тканину з начосом, покриту з лівої сторони липкою фольгою. Систему закривають захисним шаром, який перед використанням вилучають	
Приклад 10	
Композиція наночастинок	
10г наночастинок полібутилціаноакрилату містять	
Активний інгредієнт	1,0г
Полоксамер	0,1г
Бутилціаноакрилат	8,75г
Мант	0,1г
Хлорид натрію	0,05г
Наночастинки полібутилціаноакрилату готують емульсійною полімеризацією в суміші вода/0,1 н HCl/етанол в якості полімеризаційного середовища. Потім наночастинки в суспензії ліофілізують у вакуумі	

Фармакологія-підсумки

Активні речовини даного винаходу, фармацевтичні композиції їх що містять, і способи лікування з їх використанням, характеризуються унікальними перевагами і непередбачуваними властивостями, що робить "предмет винаходу в цілому", як тут заявлено, неочевидним. Сполуки та їх фармацевтичні композиції продемонстрували в стандартних прийнятих надійних тестових процедурах такі цінні властивості і характеристики.

Вони є системно-активними, неконкуруючими антагоністами NMDA рецепторів з швидкою кінетикою блокування/розблокування та сильною залежністю від напруги, і, відповідно, можуть застосовуватися для лікування, виключення, полегшення, тимчасового полегшення, або покращення реакти-

вних станів за рахунок нанесення або введення тварині-хазяїну, для лікування широкого кола порушень ЦНС, що пов'язані з порушенням глутаматергічної передачі.

Фармакологія

In vitro

Дослідження зв'язування з рецепторами

Самців щурів штаму Sprague-Dawley (200-250г) обезгопівлюють, і їх мозок швидко витягають. Кору головного мозку відділяють і гомогенізують в 20 об'ємах охолодженої льодом 0,32М сахарози, використовуючи гомогенізатор, виконаний з скла і тефлону. Гомогенат центрифугують при 1000g протягом 10 хвилин. Осад вилучають, а надосадову рідину центрифугують при 20000g протягом 20 хвилин. Одержаний осад знову суспендують в 20 об'ємах дистильованої води, і центрифугують протягом 20 хвилин при 8000g. Потім надосадову рідину і жовто-коричневу плівку центрифугують тричі (48000g протягом 20 хвилин) в присутності 50мм Трис-HCl, pH 8,0. Всі стадії центрифугування здійснюють при 4°C. Після нового суспендування в 5 об'ємах 50мм Трис-HCl, pH 8,0 суспензію мембран швидко заморожують при -80°C. В день аналізу мембрани відтають і промивають чотири рази шляхом нового суспендування в 50мм Трис-HCl, pH 8,0 і центрифугування при 48000g протягом 20 хвилин. Останній осад суспендують в аналітичному буфері. Кількість протеїну в останньому препараті мембран визначають у спосіб Lowry з деякими модифікаціями. Кінцева концентрація протеїну, яку використовують для інших досліджень, складає 250-500мкг/мл.

Мембрани знову суспендують і інкубують в 50мм Трис-HCl, pH 8,0. Інкубування починають, додаючи [³H]-(+)-МК-801 (23,9 Кюри/ммоль, 5мМ) в ампули, що містять гліцин (10мМ), глутамат (10мМ) і 0,1-0,25мг протеїну (повний об'єм 0,5мл) та різні концентрації випробовуваних агентів (10 концентрацій з дублюванням). Інкубування продовжують при кімнатній температурі протягом 120 хвилин, причому рівновага завжди досягається в умовах використання. Неспецифічне зв'язування визначають, додаючи немічений МК-801 (10мМ). Інкубування закінчують, використовуючи систему фільтру Millipore. Зразки тричі промивають 2,5мл охолодженого льодом аналітичного буферу над фільтрами з скловолокна, одержаними від Schleicher & Schuell. Фільтрування здійснюють наскільки це можливо швидко. Після виділення і промивання фільтри приміщують в сцинтиляційну рідину (5мл, UltimaGold), і визначають утриману на фільтрах радіоактивність за допомогою звичайного рідинного сцинтиляційного лічильника (Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser).

Patch Clamp

Гіпокамп одержують з ембріонів щурів (E20-E21), і потім переносять в буферований сольовий розчин Хенка, який не містить кальцію і магнію (Gibco) на льоду. Клітини механічно дисоціюють в суміші 0,05% ДНКаз/0,3% овомукоїд (Sigma) з подальшим 8 хвилинним передінкубуванням з сумішшю 0,66% трипсин/0,1% ДНКаз (Sigma). Дисоційовані клітини потім центрифугують при 18g протягом 10 хвилин, знову суспендують в мінімальному необхідному живильному середовищі

(Gibco), і висівають при щільності 150000 кл./см^2 в пластикові чашки Петрі (Falcon) заздалегідь покриті полі-L-лізином (Sigma). Клітини культивують в NaHCO_3 /HEPES-буферованому мінімальному необхідному середовищі, доповненому 5% фетальною телячою сироваткою і 5% конячою сироваткою (Gibco), та інкубують при 37°C і 95% вологості. Середовище повністю замінюють з подальшим інгібуванням подальшого гліального мітозу за допомогою цитозин- β -D-арабінофуранозиду (20 мкМ Sigma) після приблизно 7 днів *in vitro*. Після цього середовище замінюють частково двічі на тиждень.

Реєстрацію Patch Clamp здійснюють з цих нейронів за допомогою полірованих скляних електродів (4–6 м Ω) по типу цілих клітин при кімнатній температурі (20–22 $^\circ\text{C}$) за допомогою підсилювача EPC-7 (List). Тестові речовини наносять, переключачи канали традиційної системи швидкого Superfusion з звичайним витікаючим потоком (час заміни 10–20 мсек). Вміст внутрішньоклітинного розчину був таким (мМ): CsCl (120), TEACl (20), EGTA (10), MgCl_2 (1), CaCl_2 (0,2), глюкоза (10), ATP (2), cAMP (0,25), рН встановлюють 7,3 за допомогою CsOH або HCl. Позаклітинні розчини мали такий основний склад (мМ): NaCl (140), KCl (3), CaCl_2 (0,2), глюкоза (10), HEPES (10), сахароза (4,5), тетродотоксин (TTX $3 \cdot 10^{-4}$). В усіх розчинах наявний гліцин (1 мМ) концентрація достатня для того, щоб викликати приблизно 80–85% активації рецепторів гліцину. Для включення в кінцевий аналіз приймали лише значення для стабільних клітин, тобто після прояву реакцій на NMDA, принаймні, як 75% їх пригнічення тестованими антагоністами.

Екситотоксичність

Кортикальні нейрони одержують з кори мозку 17/18 денних-фетальних щурів (Wistar), в основному згідно з процедурою дисоціації, описаною в [23]. Після нетривалої трипсинізації і обережного ретельного розтирання відполірованими вогнем пастеровськими піпетками, клітинну суспензію промивають центрифугуванням. Клітини суспендують в Neuro-basal середовищі, не що містить сироватки, доповненому B27 (Gibco), перед висіванням на 96-коміркові планшети, покриті полі-L-лізином (Sigma, 0,2 мкг/мл, 20 год, 4°C) і ламініном (Sigma, 2 мкг/мл, 1 год, 37°C) (Falcon, Primaria) при щільності 5×10^4 клітин/комірка. Кортикальні нейрони підтримують при 37°C у зволоженої суміші 10% CO_2 /90% повітря. Через день після висівання в кожну комірку додають 5 мкМ цитозин- β -D-арабінофуранозиду (Sigma) для інгібування проліферації гліальних клітин. Середовище замінюють спочатку після 4 днів *in vitro*, а потім кожні 4 дні, замінюючи 2/3 середовища астроцит-кондиціонованим середовищем. Кортикальні нейрони на 12–14 день культивування використовують для експериментів.

Астроцити новонароджених щурів виділяють не ферментативно згідно з способом [24]. Коротше кажучи, обидві напівсфери вирізають у дводенних щурів, пропускають через 80 мкм сітку і ретельно розтирають пастеровськими піпетками. Клітинну суспензію готують в модифікованому необхідному середовищі Дюльбеко (DMEM, Gibco), доповненому 10% фетальною телячою сироваткою (FCS,

Нусіопе), 2 мМ глутаміну (Gibco) і 50 мкг/мл гентаміцину, і переносять у необроблені пластикові культуральні колби (Corning, 75 см 3). Через два дні після посіву колби струшують протягом 10 хвилин на обертовій платформі (150 коливань/хвил) для вилучення мікрогліальних клітин. Культури вирощують до конфлюентності протягом 14 днів, а культуральне середовище замінюють двічі на тиждень. Після цього гліальні моношари інтенсивно промивають Neurobasal середовищем, що не містить сироватки (Gibco), для вилучення сироватки. Потім колби струшують кілька разів для вилучення олигодендроцитів і нейронів. Для одержання кондиційного середовища для первинних астроцитів культури інкубують зі свіжим Neurobasal середовищем (Gibco), доповненим B27 і глутаміном. Кожні 2–3 дні кондиційне середовище збирають і замінюють свіжим аж до 4 разів.

Експонування EAA здійснюють в Neurobasal середовищі (Gibco), що не містить сироватки, яке містить 100 мкМ глутамату і ліки, що підлягають тестуванню. Після 20 годин інкубування досліджують морфологічно цитотоксичну дію за допомогою мікроскопу з контрастною фазою, і біохімічно визначають кількісно, вимірюючи життєздатність клітин за допомогою MTT тесту (Promega). В цьому колориметричному аналізі вимірюють відновлення тетразолієвої компоненти (MTT) на нерозчинний формазановий продукт мітохondріями живих клітин, після інкубування кортикальних нейронів з розчином барвника протягом приблизно 1–4 годин, солюбілізаційний розчин додають для здійснення лізису клітин і солюбілізації забарвленого продукту (інкубування протягом ночі при 37°C , 10% CO_2 , 90% відносна вологість). Потім ці зразки зчитують, використовуючи пристрій для зчитування з пластин (Elisa plate reader, Thermomax, MWG Biotech) на довжині хвилі 570 нм. Інтенсивність одержаного в результаті забарвлення прямо пропорційна кількості життєздатних клітин.

In vivo

Протисудомна активність

Самиць мишей штаму NMR (18–28 г) приміщують по 5 в клітину і використовують в тестах максимального електрошоку (MES) і погрішення руху. Всім тваринам дають достатньо води і їжі при 12 годинному циклі світло-темрява (освітлення вмикають в 5 ранку) і при контрольованій температурі ($20 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Всі експерименти проводять між 10 і 17 годинами. Тестовані агенти ін'єкують внутрішньочеревно за 30 хвилин до того, як викликають конвульсії, якщо немає інших вказівок (див далі). Всі сполуки розчиняють в 0,9% фізіологічному розчині.

Тест MES проводять разом з тестами для міорелаксантих дій (рефлекс скорочення м'язів) і координації моторики (rotarod). Для тестування мишей щодо рефлексу скорочення м'язів їх приміщують передніми лапами на горизонтальний брусок, і вимагають помістити всі 4 лапи на дрот протягом 10 секунд. Для тестування анаклії (координація рухів) мишей приміщують на обертовий брусок (5 об/хвил) і необхідно, щоб вони залишалися на бруску протягом 1 хвилини. Якщо тільки миша не досягає цього критерію в усіх трьох повтореннях кожного тесту, вважають, що це прояв міорелаксації або атаксії, відповідно. Після цих

тестів проводять MES (100Гц, 0,5 сек тривалість шоку, 50мД інтенсивність струму, 0,9мсек тривалість імпульсу, Ugo Basile), що здійснюють через електроди, розташовані в корі. Підраховують наявність тонічних спазмів (тонічне подовження задніх лап при мінімальному куті відносно до тіла 90°). Метою є одержання ED₅₀ для усіх оцінюваних параметрів (протиспазматична активність і побічні рухові ефекти), використовуючи тест Litchfield Wilcoxon для визначення реакцій на різні дози. Відношення ED₅₀ для побічних ефектів (атаксія або міорелаксация) до ED₅₀ для антагонізму відносно електро-шоків судом використовують як терапевтичний показник (ТІ)

Статистичний аналіз

IK₅₀ для patch clamp розраховують згідно з чотирипараметричним логістичним рівнянням, використовуючи комп'ютерну програму Grafit (Erithacus Software, England). Величину K_i для досліджень зв'язування визначають потім згідно з способом Cheng і Prusoff. Наведені значення зв'язування являють собою середнє ± СКП (середньоквадратична помилка) для 3-5 вимірів (кожне здійснюють двічі).

4-7 доз антагоністів тестують в кожному з in vivo тестів (по 5-8 тварин для однієї дози), щоб забезпечити обчислення прогресивних ED₅₀ згідно з пробіт-аналізом (Litchfield і Wilcoxon) з поправкою для 0%-100% ефектів. ED₅₀ подані з довірчими межами 95% (ДМ). Миттєвий кореляційний аналіз Pearson (Sigma Stat, Jandel Scientific) використовують для порівняння in vitro ефективностей і in vivo протисудомної активності.

Результати

Зв'язування

Всі циклогексани демонструють [³H]-(+)-МК-801 зв'язування з кортикальними мембранами щурів з IK₅₀ від 4 до 150мкМ, причому величини K_i по оцінці за допомогою рівняння Cheng-Prusoff виявилися в 2 рази нижчими (див. табл. 7).

Patch Clamp

Реакції рівноважного спрямованого всередину струму культивованих нейронів гіпокампу на NMDA (200мкМ з гліцином 1мкМ при 70мВольт) антагонізують тестованими циклогексанами з IK₅₀ 1,3-99мкМ (табл. 7). Пікові і рівноважні струми під-

давалися змінам деякою мірою, що робить мало-ймовірним припущення, що їх ефекти опосередковані по сайту гліцину. Значна підтримка припущення про неконкурентний характер такого антагонізму забезпечується чіткою залежністю їх блокади від витрати і напруги. Більш слабкі антагоністи демонструють більш швидку кінетику і більш сильну залежність від напруги.

Екситотоксичність

Низькі мкМ концентрації більшості циклогексанів виявилися ефективними нейропротекторами in vitro, причому Mrz 2/579, по-видимому, є найбільш ефективним у цьому відношенні (див. табл. 7). Більшість сполук забезпечують повний захист при 20мкМ.

In vivo

Протисудомна активність

Всі похідні циклогексану інгібують MES-індуковані судоми у мишей з ED₅₀ в інтервалі від 3,6 до 50мг/кг внутрішньочеревно (табл. 7). Вибрані сполуки тестували також відносно PTZ- і NMDA-індукованих судом (див. [20, 21] відносно методик), і вони демонструють порівняльну ефективність в MES тесті (наприклад Mrz 2/579 має ED₅₀ в PTZ- і NMDA тестах 5,5 і 3,7мг/кг, відповідно). Їх протисудомна ефективність підвищується після внутрішньочеревного введення (наприклад, для Mrz 2/579 ED₅₀ становить 2,5мг/кг). Mrz 2/579 виявляється також ефективним в результаті підшкірних ін'єкцій, і дещо менш ефективним при пероральному введенні (ED₅₀ 4,6 і 13,7мг/кг, відповідно). При дозах в інтервалі значень, що забезпечують протисудомну дію, для деяких циклогексанів спостерігається міорелаксация (тест на тракцію) і атаксія (тест з обертним брусом). Для більшості з них петальність не спостерігається аж до значень 50мг/кг.

Кореляційний аналіз

Спостерігається гарна перехресна кореляція між всіма трьома in vitro аналізами (всі коефіцієнти кореляції > 0,70, p<0,001). Спостерігається також гарна кореляція між ефективностями антагонізації NMDA-індукованих спрямованих всередину струмів і захистом проти NMDA-індукованої токсичності in vitro при протисудомній активності in vivo (коефіцієнт кореляції > 0,56, p<0,01).

Таблиця 7

Mrz 2/	[³ H] M K-801 IK ₅₀ (мкМ)	СКП	Patch Clamp IK ₅₀ (мкМ)	СКП	Токс. глут IK ₅₀ (мкМ)	SD	MES ED ₅₀	Д М
557	17,6	0,9	18,5	2,7	6,7	2,0	43,9	35,6-54,1
579	1,9	0,1	1,3	0,02	2,2	0,0	3,6	2,2-6,1
580	15,9	0,8	12,9	0,4	5,6	0,8	27,3	12,8-64
600	2,4	0,1	3,7	0,2	2,1	0,2	22,6	43,0-197
601	7,4	0,7	10,5	0,8	3,5	0,3	15,6	10,4-23,4
607	8,2	0,3	13,8	1,5	10,1	2,2	22,9	18,3-28,7
608	6,6	1,3	12,7	1,2	16,6	1,1	20,6	18,3-23,2
614	13,6	1,3	13,9	1,9	>10		23,5	15,7-34,9
615	2,5	0,1	2,9	0,1	2,3	0,1	6,1	3,4-10,7
616	15,0	0,4	34,2	4,6	9,1	2,1	24,0	15,6-36,8
617	51,8	3,9	57,4	7,3	>70		54,9	42,9-70,4
618	32,7	2,4	43,7	9,4	17,6	2,9	24,0	9,6-59,5

Продовження таблиці 7

Mrz 2/	[³ H] M K-801 IK ₅₀ (мкМ)	СКП	Patch Clamp IK ₅₀ (мкМ)	СКП	Токс глут IK ₅₀ (мкМ)	SD	MES ED ₅₀	Д М
619	72,1	6,7	60,8	5,4	30,9	2,9	44,6	32,0-62,3
620	32,2	2,1	99,0	10,4	38,4	1,6	41,3	32,9-51,7
621	36,7	4,4	92,4	19,0	>100		36,9	22,6-60,3
622	15,0	0,6	64,8	11,7	19,3	8,1	21,0	16,0-27,5
623	3,3	0,2	3,7	0,7	4,5	0,6	13,1	9,9-17,2
624	15,4	1,2	31,0	3,6	2,7	0,6	47,2	41,8-53,2
625	46,8	8,1	244,9	40,1	39,4	6,3	129,8	42,5-395,6
626	11,6	1,5	9,6	2,0	19,0	3,3	41,2	29,9-56,7
627	70,3	3,3	209,7	1,0	26,6	5,7	43,9	30,3-63,7
628	35,6	4,4	125,5	0,8	27,3	4,5	73,2	33,6-159,4
629	39,4	2,4	218,6	1,6	>300		58,5	38,3-89,2
630	44,3	3,8	>100		>100		>30	
631	69,7	8,6	>100		>100		30,00	
632	2,0	0,2	6,4	0,6	10,9	0,4	11,04	7,7-15,8
633	6,8	0,5	13,9	3,2	5,4	0,9	8,78	3,6-21,4
634	15,5	1,0	10,8	2,6	19,0	3,5	>30	
635	7,8	0,4	21,0	4,6	8,2	1,4	31,59	21,3-46,8
639	3,3	0,3	7,4	1,0	5,7	0,4	5,5	3,8-9,0
640	3,7	0,6	14,6	1,2	8,3	0,4	8,2	5,7-11,8
641	184,5	26,7	>100		>100		>50	
642	10,2	1,6	42,5	6,5	29,3	3,3	8,04	5,1-12,7
643	3,6	0,5	13,5	1,7	12,0	0,9	18,65	10,8-32,2
644	3,8	3,7	4,1	1,8	4,3	0,4	52,98	27,8-100,8
645	85,1	30,6	20,4	3,6	>100		65,61	43,8-98,2
Мамантин	0,7	0,11	2,3	0,3	1,3	0,7	6,9	5,4-8,8
Амантадин	20,4	5,4	71,0	11,1	20,7	0,7	184,0	122-279
МК-801	0,0026	0,002	0,14	0,10	0,012	0,002	0,16	0,13-0,21

Вплив похідних циклогексану і стандартних неконкуруючих антагоністів NMDA рецепторів на [³H](+)-МК-801 зв'язування, NMDA індуковані струми в Patch Clamp експериментах, токсичність глутамату в культивованих кортикальних нейронах і MES-судоми in vivo. Величини зв'язування K_d є середніми ±СКП для 3-5 експериментів IK₅₀ (+СКП) в експериментах для Patch Clamp і глутаматної токсичності визначають з результатів для, принаймні, 3 концентрацій, що забезпечують 15-85% інгібування, і, принаймні, 5 комірок для кожної з концентрацій. Для MES-індукованих судом значеннями є ED₅₀ в мг/кг (95% довірчі межі вказані в дужках).

Крім того, завдяки, принаймні, частково, їх амінному заміснику, сполуки даного винаходу є також ефективними при не-NMDA показаннях, демонструючи імуномодуляторну активність і активність проти гепатиту С.

На закінчення, з викладеного вище, очевидно, впливає, що в цьому винаході запропоновані нові, цінні і непередбачувані застосування та використання сполук даного винаходу, причому ці сполуки включають активні агенти даного винаходу, а також їх нові фармацевтичні композиції і способи їх одержання та лікування ними, причому всі вони мають викладені вище специфічні названі характеристики й переваги.

Високий порядок активності активного агента даного винаходу і його композицій, що доведено

викладеними тестами, є показником придатності, яка ґрунтується на його цінній активності для людей, а також для нижчих тварин. Однак, клінічні випробування для людей ще не закінчено. Слід добре розуміти, що розповсюдження і маркетинг будь-якої з сполук або композицій, що входять до обсягу даного винаходу, для використання на пацієнтах, має ґрунтуватись на попередньому дозволі урядових установ, таких як Федеральне управління харчових і лікарських продуктів США, які відповідають за це і вирішують такі питання.

Висновки

Наведені 1-аміноалкілциклогексани являють собою новий клас системно-активних неконкуруючих антагоністів NMDA рецепторів з швидкою кінетикою блокування/розблокування і сильною залежністю від напруги. З урахуванням їх відносно низької ефективності і відповідної швидкої кінетики, їх можна використовувати як терапевтичні агенти при широкому копі порушень ЦНС, які включають порушення глутаматергічної передачі.

Відповідно, ці сполуки знаходять застосування для лікування таких порушень у тварин, особливо у людей: 1. Гостра ексцитотоксичність, така як ішемія при ударі, травми, гіпоксії, гіпоглікемії і гепатичній енцефалопатії. 2. Хронічні нейродегенеративні захворювання, такі, як хвороба Алігеймера, судинна деменція, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, розсіяний склероз, боковий амиотрофічний склероз, AIDS-нейро-дегенерація,

оливопонтocereбеларна атрофія, синдром Тоурета, рухове нейронне захворювання, мітохондріальна дисфункція, синдром Корсакова, хвороба Креutzfeldt-Jakob 3 Інші порушення, пов'язані з тривалими пластичними порушеннями центральної нервової системи, такими як хронічний біль, толерантність до ліків, залежність і наркоманія (наприклад, опіоїди, кокаїн, бензодіазепіни і спирт) 4 Епілепсія, стареча дискінезія, шизофренія, неспокій, депресія, гострий біль, еластичність і шум у вухах 5 Крім того, як вже говорилося, завдяки, принаймні, частково, їх амінному заміннику, сполуки даного винаходу є також ефективними при не-NMDA показаннях, демонструючи імуномодуляторну активність, протималярійну ефективність, активність проти вірусу Вона, і активність проти гепатиту С

Слід розуміти, що даний винахід не слід обмежувати точними подробицями маніпуляцій, або конкретними композиціями, способами, процедурами чи наведеними і описаними варіантами, оскільки очевидні модифікації й еквіваленти будуть ясні фахівцям, і тому даний винахід має обмежуватись лише повним обсягом, що законно відповідає пунктам винаходу, що додаються

Література

- 1 R L Frank, H K Hall (1950) J Am Chem Soc 72 1645-1648
- 2 G A Hiegel, P Burk (1973) J Org Chem 38 3637-3639
- 3 M F Firrell, P W Hictanott (1970) J Chem Soc C 716-719
- 4 G H Posner, L L Frye (1984) Isr J Chem 24 88-92
- 5 G L Lemiere, T A van Osselaer, F C Anderweireldt (1978) Bull Soc Chim Belg 87 771-782
- 6 H O House, J M Wilkins (1976) J Org

Chem 41 (25) 4031-4033

- 7 A R Greenaway, W B Whalley (1976) J Chem Soc P T 1 1385-1389
- 8 S Matsuzawa, Y Honguchi, E Nakamura, I Kuwajima (1989) Tetrahedron 45 (2) 349-362
- 9 H O House, W F Fischer (1968) J Org Chem 33 (3) 949-956
- 10 Chiurdoglu, G, Maquestiau, A (1954) Bull Soc Chim Belg 63 357-378
- 11 Zaidlewicz, M, Uzarewicz A, Zacharewicz, W (1964) Roczniki Chem 38 591-597
- 12 Crossley, A W, Gilling, C (1910) J Chem Soc 2218
- 13 Zaidlewicz, M, Uzarewicz, A (1971) Roczniki Chem 45 1187-1194
- 14 Lutz, E T, van der Maas, J H (1982) Spectrochim Acta, A 38A 283
- 15 Lutz, E T, van der Maas, J H (1981) Spectrochim Acta, A 37A 129-134
- 16 Ramalingam K, Balasubramanian, M., Baliah, V (1972) Indian J Chem 10 366-369
- 17 Hamlin, K E, Freifelder, M (1953) J Am Chem Soc 75 369-373
- 18 Hassner, A, Fibinger, R, Andisik, D (1984) J Org Chem 49 4237-4244
- 19 W Danysz, C G Parsons, I Bresink, G Quack (1995) Drug News Perspect 8 261-277
- 20 J D Leander, R R Lawson, P L, Ornstein, D M Zimmerman (1988) Brain Res 448 115-120
- 21 C G Parsons, G Quack, I Bresink, L Baran, E Przegalinski, W Kostowski, P Krzascik, S Hartmann, W Danysz (1995) Neuropharmacology 34 1239-1258
- 22 M A Rogawski (1993) Trends Pharmacol Sci 14 325-331
- 23 Booher J and Sensenbrenner M (1972) Neurobiology 2 97-105
- 24 Dichter, M (1987) Brain Research 149 279