



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75478 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 211/40 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

C07D 211/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/13

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) НЕНАСИЧЕНИЙ 1-АМІНО-АЛКІЛЦИКЛОГЕКСАН NMDA, 5НТЗ І АНТАГОНІСТИ НІКОТИНОВОГО РЕ-
ЦЕПТОРА

1

2

(21) 20040604348

(22) 07.11.2002

(24) 17.04.2006

(86) PCT/GB02/05038, 07.11.2002

(31) 60/350,974

(32) 07.11.2001

(33) US

(31) 60/337,858

(32) 08.11.2001

(33) US

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

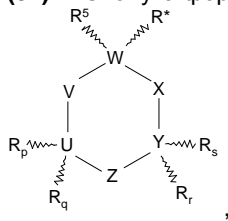
(72) Парсонс Крістофер Грахам, DE, Хенріх Мар-
кус, DE, Даниш Войцех, DE, Калвіньш Іварс, LV,
Каусс Валер'янс, LV, Йіргенсонс Айгарс, LV,
Гольд Маркус, DE

(73) МЕРЦ ФАРМА ГМБХ УНД КО. КГАА, DE

(56) US 6 071 966 A 06.06.2000

US 6 034 134 A 07.03.2000

(57) 1. Сполука формули I:



де

- R* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;- $n+m=0, 1$ або 2 ;- A вибраний з групи, що містить лінійний або роз-
галужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або роз-
галужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або
розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить
водень, лінійний або розгалужений нижчий ал-
кіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий ал-
кеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий
алкініл(C_2-C_6);- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить
водень, лінійний або розгалужений нижчий ал-
кіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий ал-кеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий
алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-
 C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворю-
ють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або $(C_2-$
 $C_6)$ алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан
або азациклоалкен;- R^5 незалежно вибраний з групи, що містить ліній-
ний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), ліній-
ний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лі-
нійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6),
або R^5 об'єднується з вуглецем, до якого він приєд-
наний, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний
зв'язок;- R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що міс-
тить водень, лінійний або розгалужений нижчий
алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий
алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий
алкініл(C_2-C_6), або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть
об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані,
і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'я-
зок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворю-
вати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони
приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,і за умови, що щонайменше один з R_p і R_q не є
воднем і щонайменше один з R_r і R_s не є воднем,
і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо
щонайменше один з $-(A)_n(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p ,
 R_q , R_r і R_s являє собою лінійний або розгалужений
нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалу-
жений нижчий алкініл(C_2-C_6);і її оптичні ізомери і фармацевтично прийнятні
адитивні солі кислот або основ.

2. Сполука за п.1, вибрана з групи, що включає:

1-етеніл-3,3,5,5-тетраметилциклогексиламін,

(13) C2

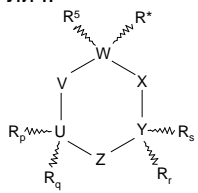
(11) 75478

(19) UA

2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанамін,
 1-аміно-3,3,5-триметил-2-циклогексен,
 1,3,5,5-тетраметил-2-циклогексен-1-амін,
 1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексанамін,
 1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанамін,
 1-(3,3-діетил-5,5-диметилциклогексиліден)-2-пропанамін,
 цис-3-вініл-1,3,транс-5-триметилциклогексиламін,
 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметил-1-циклогексен-1-іл)-2-пропанамін,
 1-(1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піперидин,
 2-(1-вініл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил-1)етиламін,
 1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(3-метил-2-бутеніл)циклогексил]піперидин,
 1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(2-пропініл)циклогексил]піперидин,
 2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-4-пентениламін,
 3-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанамін,
 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанамін,
 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанамін,
 N-метил-1-етеніл-3,3,5,5-тетраметилциклогексиламін,
 N-аліл-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексанамін
 і їх оптичні ізомери і фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот або основ.

3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п.1 або п.2 в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, наповнювачами і/або носіями.

4. Спосіб лікування у тварин стану, що виліковується антагоністом NMDA, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де:

- R* означає $-(A)_n(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або (C_2-C_6) алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

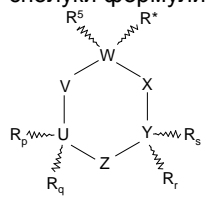
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
 циклогекс-1-ену,
 циклогекс-2-ену,
 циклогекс-3-ену,
 циклогекса-1,3-дієну,
 циклогекса-1,4-дієну,
 циклогекса-1,5-дієну,
 циклогекса-2,4-дієну і
 циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з $-(A)_n(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

5. Спосіб лікування у тварин стану, де сполука вибрана за її імуномодуляторною, антималярійною ефективністю, ефективністю проти вірусу Вогна або проти вірусу гепатиту С, антитрипаносомальною ефективністю і проти вірусу герпеса, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де

- R* означає $-(A)_n(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або (C_2-C_6) алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий

алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

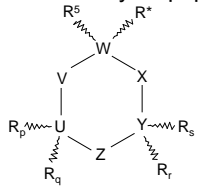
циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з -(A)_n-(CR¹R²)_m-, R³, R⁴, R⁵, R_p, R_q, R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

6. Спосіб лікування у тварин стану, що виліковується антагоністом NMDA, вибраного з групи, що включає екситотоксичність, вибрану з ішемії при ударі, травми, гіпоксії, гіпоглікемії, глаукоми і печінокової енцефалопатії, хронічні нейродегенеративні захворювання, вибрані з хвороби Альцгеймера, судинної деменції, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, множинного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, СНІД-нейродегенерації, олигопонтocereбелярної атрофії, синдрому Туретта, рухового нейронного захворювання, мітохондріальної дисфункції, синдрому Корсакова і хвороби Крейтцфельдта-Якоба,

інші порушення, що належать до тривалих пластичних змін в центральній нервовій системі, вибрані з хронічного болю, лікарської переносимості, залежності і адикції (наприклад, опіоїдної, кокаїнової, бензодіазепінової, нікотинової і алкогольної), і епілепсію, пізню дискінезію, L-DOPA-індуковану дискінезію, шизофренію, стан тривоги, депресію, гострий біль, спастичність і відчуття шуму у вухах, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де:

- R* означає -(A)_n-(CR¹R²)_m-NR³R⁴;

- n+m=0, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий

алкініл(C₂-C₆);

- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

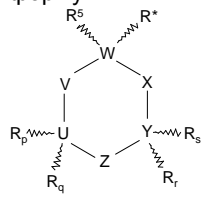
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з -(A)_n-(CR¹R²)_m-, R³, R⁴, R⁵, R_p, R_q, R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

7. Спосіб лікування у тварин стану, що виліковується антагоністом рецептора 5-HT₃, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де:

- R* означає -(A)_n-(CR¹R²)_m-NR³R⁴;

- n+m=0, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-

C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

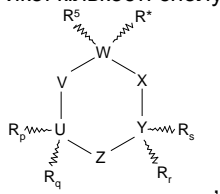
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з -(A)_n-(CR¹R²)_m-, R³, R⁴, R⁵, R_p, R_q, R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

8. Спосіб лікування у тварин стану, що виліковується антагоністом нейронних нікотинових рецепторів, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де

- R* означає -(A)_n-(CR¹R²)_m-NR³R⁴;

- n+m=0, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий

алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

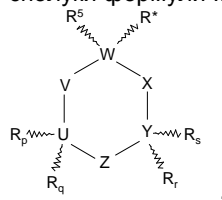
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з -(A)_n-(CR¹R²)_m-, R³, R⁴, R⁵, R_p, R_q, R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

9. Спосіб лікування у тварин стану, що ліковується антагоністом 5-HT₃, вибраного з групи, що включає порушення, пов'язані зі станом тривоги, депресивні порушення, шизофренію, і лікування пов'язаних з цим психозів, порушень, пов'язаних зі зловживанням ліками і алкоголем, когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, мозочкового тремору, мігрені, порушень апетиту, слизового коліту (IBS) і блювання, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де

- R* означає -(A)_n-(CR¹R²)_m-NR³R⁴;

- n+m=0, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що

містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,

циклогекс-1-ену,

циклогекс-2-ену,

циклогекс-3-ену,

циклогекса-1,3-дієну,

циклогекса-1,4-дієну,

циклогекса-1,5-дієну,

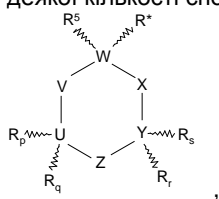
циклогекса-2,4-дієну і

циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

10. Спосіб лікування у тварин стану, що виліковується антагоністом нейронних нікотинних рецепторів, вибраного з групи, що включає синдром Туретта, порушення, пов'язані зі станом тривоги, шизофренію, зловживання ліками, зловживання нікотинном, зловживання кокаїном, дискінезію (Morbus Huntington, L-DOPA-індуковану), порушення, пов'язані з гіперактивністю при дефіциті уваги (ADHD), хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона і біль, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки формули I:



де

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0$, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або роз-

галужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або (C_2-C_6) алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,

циклогекс-1-ену,

циклогекс-2-ену,

циклогекс-3-ену,

циклогекса-1,3-дієну,

циклогекса-1,4-дієну,

циклогекса-1,5-дієну,

циклогекса-2,4-дієну і

циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо щонайменше один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану.

11. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп.4-10 і її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ у виробництві лікарського засобу для використання у спосіб за будь-яким з пп.4-10.

Ненасичені 1-аміноалкілциклогексанові сполуки, які є системно активними як антагоністи NMDA, 5-HT₃ і нікотинних рецепторів, включаючи їх фармацевтичні композиції, спосіб їх одержання і спосіб лікування за їх допомогою порушень ЦНС, які включають розлади глутаматергічної, серотонінергічної і нікотинної передачі, для лікування імунomodulatory порушень і для лікування інфекційних захворювань.

Антагоністи NMDA

Антагонізм глутаматних рецепторів типу N-

метил-D-аспартату (NMDA) потенційно має широкий діапазон терапевтичних застосувань [19]. Функціонального інгібування NMDA-рецепторів можна досягнути шляхом впливу на різні сайти рестрикції, такі як первинний медіаторний сайт, стрихнінчутливий гліциновий сайт (гліцин_B), поліамінний сайт і фенциклідиновий сайт, розташований всередині катіонного каналу. Блокатори каналів NMDA-рецепторів діють неконкурентним чином, що "залежить від застосування"; це має на увазі, що вони звичайно тільки блокують канал у відкритому ста-

ні. Як багато-хто інтерпретує, ця залежність від застосування означає, що більш сильна активація рецептора повинна приводити до більшої міри антагонізму. Крім того, вважають, що такий спосіб дії має на увазі, що даний клас антагоніста може бути особливо корисний, коли очікується надмірна активація NMDA-рецепторів, як при епілепсії, ішемії і травмі. Однак попередня клінічна практика із застосуванням селективного, такого, що має високу спорідненість, сильно залежить від застосування неконкурентного агоніста NMDA-рецепторів (+)-5-метил-10,11-дигідро-5H-добензоциклопентен-5,10-імінмалеату ((+)-МК-801) є невтішною. А саме, терапевтична ефективність при епілепсії низька, тоді як при терапевтичних дозах виявляють деякі психотропні побічні ефекти. Дані спостереження разом з тим фактом, що ті, хто зловживає фенциклідом, відчувають аналогічні психотропні симптоми, приводять до висновку, що неконкурентний антагонізм NMDA-рецепторів не може бути багатообіцяючим терапевтичним підходом.

Однак застосування більш складних електрофізіологічних методів показує, що не існує рівності між різними неконкурентними антагоністами, оскільки такі фактори, як швидкість блокади рецептора (кінетики включення-виключення) і залежність від напруження даного ефекту, можуть визначати фармакодинамічні відмітні ознаки *in vivo*, поряд, наприклад, з терапевтичною безпекою. Парадоксально, що придатними можуть бути швидше агенти зі спорідненістю від низького до помірного, ніж агенти з високою спорідненістю. Такі відкриття ініціювали перегляд концепції неконкурентного антагонізму NMDA-рецепторів при розробці лікарських засобів [19, 22]. Неконкурентні антагоністи NMDA-рецепторів, такі як амантадин і мемантин, які задовольняють вказаним вище критеріям, застосовуються клінічно протягом декількох років при лікуванні хвороби Паркінсона і слабоумства, відповідно, і насправді рідко дають побічні ефекти при терапевтичних дозах, що використовуються при їх відповідних показаннях.

З точки зору згаданого вище обґрунтування заявники розробили серії нових неконкурентних антагоністів NMDA-рецепторів на основі ненасиченої 1-аміноалкілциклогексанової структури. Дане дослідження розроблене для порівняння антагоністичних властивостей NMDA-рецепторів даних ненасичених 1-аміноалкілциклогексанових похідних в дослідженнях зі зв'язування рецепторів, електрофізіологічних експериментах, на одній конвульсійній моделі і двох моделях рухової недостатності. Заміщення для даних ненасичених 1-аміноалкілциклогексанів детально вказані в таблиці 6.

Антагоністи рецепторів 5-HT₃

Рецептори 5-HT₃ являють собою закриті лігандами іонотропні рецептори, проникні для катіонів. Рецептори 5-HT₃ людини мають найвищу щільність на ентерохромафінних клітинах в шлунково-кишковій слизовій оболонці, які подразнюються вагусними аферентами, і *area postrema* стовбура головного мозку, яка утворює хеморецепторну тригерну зону.

Оскільки рецептори 5-HT₃ мають високу щільність не тільки в *area postrema*, але також в ділянці

гіпокампу і мигдалеподібного тіла лімбічної системи, передбачають, що 5-HT₃-селективні антагоністи можуть надавати психотропні дії [Greenshaw & Silverstone, 1997].

Дійсно, ранні дослідження на тваринах передбачають, що антагоністи рецепторів 5-HT₃, крім їх широко визнаного протиблювотного застосування, можуть бути клінічно корисні в ряді областей. Дані області включають хворобливий стан тривоги, шизофренію, зловживання ліками і алкоголем, депресивні порушення, когнітивні порушення, хворобу Альцгеймера, мозочковий тремор, психоз, пов'язаний з лікуванням хвороби Паркінсона, біль (мігрень і слизовий коліт) і порушення апетиту.

Антагоністи нейронних нікотинних рецепторів

У цей час відомо десять альфа-під одиниць (альфа 1-10) і чотири бета-під одиниці (бета 1-4) для нікотинних рецепторів. Рецептори α4β2, ймовірно, є найбільш загальними в ЦНС, особливо в гіпокампі і смугастому тілі. Вони утворюють неселективні катіонні канали з повільно не повністю десенсибілізуючими струмами (тип II). Гомомерні рецептори α7 є перед- і постсинаптичними і виявлені в гіпокампі, руховій області головного мозку і лімбічній системі, а також в периферичній автономній нервовій системі. Дані рецептори характеризуються своєю високою Ca²⁺-проникністю і швидкими сильно десенсибілізуючими реакціями (тип IA). Зміни в нікотинних рецепторах причетні до ряду захворювань. Дані захворювання включають хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, синдром Туретта, шизофренію, зловживання ліками, зловживання нікотинном і біль.

На основі спостереження, що нікотинний агоніст нікотин, мабуть, сам по собі надає корисні дії, розробка лікарського засобу досі мала на увазі відкриття селективних нікотинних агоністів.

З іншого боку, неясно, чи зумовлені ефекти нікотинних агоністів, наприклад, при синдромі Туретта і шизофренії, активацією або дезактивацією/десенсибілізацією нейронних нікотинних рецепторів.

Ефекти агоністів на нейронні нікотинні рецептори сильно залежать від періоду впливу. Швидка оборотна десенсибілізація відбувається за мілісекунди, зменшення відбувається за секунди, безповоротна дезактивація рецепторів, що містять α4β2 і α7, відбувається за години, і їх позитивна регуляція відбувається за дні.

Іншими словами: ефекти нікотинних "агоністів" насправді можуть бути зумовлені частковим агонізмом, дезактивацією і/або десенсибілізацією нейронних нікотинних рецепторів. У свою чергу помірні концентрації блокувальних каналів нейронних нікотинних рецепторів можуть виробляти такі ж ефекти, як ефекти, що повідомляються для нікотинних агоністів в згаданих вище показаннях.

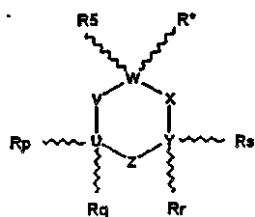
У цей час виявлено, що ряд ненасичених 1-аміноалкілциклогексанів володіє різко вираженою і несподіваною антагоністичною активністю відносно NMDA, 5-HT₃ і нікотинних рецепторів. Завдяки вказаній вище властивості, дані речовини підходять для лікування широкого діапазону порушень ЦНС, які включають розлади глутаматергічної, серотонінергічної і нікотинової передачі, володіють імуномодуляторним ефектом і властивостями про-

ти інфекційних захворювань. Дані сполуки переважно знаходяться у вигляді фармацевтичних композицій, в яких вони присутні разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних розріджувачів, носіїв або наповнювачів.

Метою даного винаходу є нові фармацевтичні сполуки, які являють собою ненасичені 1-аміноалкілциклогексанові антагоністи NMDA, 5-HT₃ і нікотинових рецепторів, і їх фармацевтичні композиції. Крім того, предметом даного винаходу є новий спосіб лікування, припинення, полегшення, ослаблення або зменшення інтенсивності небажаних порушень ЦНС, які включають розлади глутаматергічної, серотонінергічної, нікотинової передачі, лікування імунomodulatory порушень і лікування інфекційних захворювань за допомогою застосування сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції, яка її містить. Додатковим предметом даного винаходу є спосіб одержання ненасичених 1-аміноалкілциклогексанових активних елементів. Додаткові цілі винаходу будуть ясні далі, і ще інші цілі будуть ясні фахівцям в даній області.

Таким чином, як вважають автори, зміст даного винаходу можна підсумувати серед іншого наступними словами:

сполука, вибрана зі сполук формули I:



де

- R* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;
- $n+m=0, 1$ або 2 ;
- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);
- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);
- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;
- R⁵ незалежно вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵ об'єднується з вуглецем, до якого він приєднаний, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок;
- R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий

алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

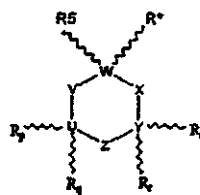
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з циклогексану, циклогекс-2-ену, циклогекс-3-ену, циклогекса-1,4-дієну, циклогекса-1,5-дієну, циклогекса-2,4-дієну і циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що, щонайменше, один з R_p і R_q не є воднем і, щонайменше, один з R_r і R_s не є воднем,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R³, R⁴, R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);

і її оптичні ізомери і фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот або основ;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виликовується антагоністом NMDA, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;
- $n+m=0, 1$ або 2 ;
- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);
- R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆);
- R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або разом утворюють алкілен(C₂-C₁₀) або алкенілен(C₂-C₁₀), або разом з N утворюють необов'язково (C₁-C₆)алкіл- і/або (C₂-C₆)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;
- R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C₁-C₆), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C₂-C₆) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C₂-C₆), або R⁵, R_p, R_q, R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи

подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

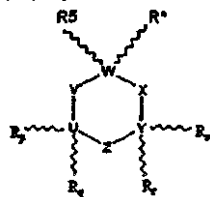
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, де сполука вибрана внаслідок її імуномодуляторної, антималярійної ефективності, ефективності проти вірусу Вона або проти вірусу гепатиту С, антитрипаносомальної ефективності і проти вірусу герпеса, що включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0$, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або (C_2-C_6) алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до

якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

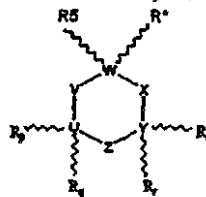
спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виліковується антагоністом NMDA, вибраного з групи, що включає екситотоксичність, вибрану з ішемії при ударі, травми, гіпоксії, гіпоглікемії, глаукоми і печінкової енцефалопатії,

хронічні нейродегенеративні захворювання, вибрані з хвороби Альцгеймера, судинної деменції, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, множинного склерозу, бічного, аміотрофічного склерозу, СНІД-нейродегенерації, олівопонтocereбелярної атрофії, синдрому Туретта, рухового нейронного захворювання, мітохондріальної дисфункції, синдрому Корсакова і хвороби Крейтцфельда-Якоба,

інші порушення, що відносяться до тривалих пластичних змін в центральній нервовій системі, вибрані з хронічного болю, лікарської переносимості, залежності і адикції (наприклад, опіоїдної, кокаїнової, бензодіазепінової, ніотинової і алкогольної), і

епілепсію, пізню дискінезію, L-DOPA-індуковану дискінезію, шизофренію, стан тривоги, депресію, гострий біль, еластичність і відчуття шуму у вухах,

який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0$, 1 або 2;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6)алкіл- і/або (C_2-C_6)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

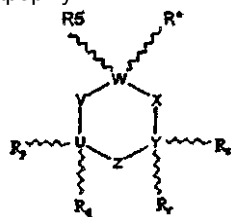
- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_{10}) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані; за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виліковується антагоністом рецептора 5-HT₃, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий

алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6)алкіл- і/або (C_2-C_6)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

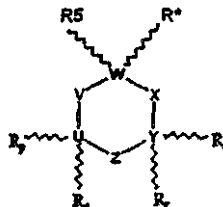
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виліковується антагоністом нейронних нікотинних рецепторів, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6)алкіл- і/або (C_2-C_6)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан

або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

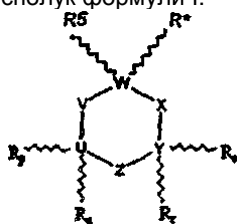
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виликовується антагоністом 5-HT₃, вибраного з групи, що включає порушення, пов'язані зі станом тривоги, депресивні порушення, шизофренію, і лікування пов'язаних з цим психозів, порушень, пов'язаних зі зловживанням ліками і алкоголем, когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, мозочкового тремору, мігрені, порушень апетиту, слизового коліту (IBS) і блювоти, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл (C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл (C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-

C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6) алкіл- і/або (C_2-C_6) алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

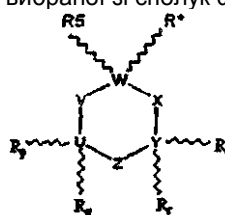
за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибраний з

циклогексану,
циклогекс-1-ену,
циклогекс-2-ену,
циклогекс-3-ену,
циклогекса-1,3-дієну,
циклогекса-1,4-дієну,
циклогекса-1,5-дієну,
циклогекса-2,4-дієну і
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

спосіб лікування існуючих тварин з метою полегшення стану, що виликовується антагоністом нейронних нікотинних рецепторів, вибраного з групи, що включає синдром Туретта, порушення, пов'язані зі станом тривоги, шизофренію, зловживання ліками, зловживання нікотинном, зловживання кокаїном, дискінезію (Morbus Huntington, L-DOPA-індуковану), порушення, пов'язані з гіперактивністю при дефіциті уваги (ADHD), хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона і біль, який включає стадію введення тварині деякої кількості сполуки, вибраної зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибраний з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл (C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий ал-

кіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6)алкіл- і/або (C_2-C_6)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 , R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибрані з

циклогексану,

цикл оге-1-ену,

циклогекс-2-ену,

цикл оге-3-ену,

циклогекса-1,3-дієну,

циклогекса-1,4-дієну,

циклогекса-1,5-дієну,

циклогекса-2,4-дієну і

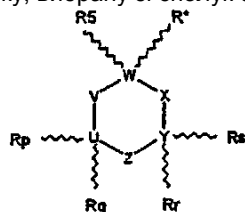
циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ, які ефективні для полегшення вказаного стану;

застосування сполуки формули I, яке визначене в зв'язку з попередніми способами, і її оптичних ізомерів і фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот або основ у виробництві лікарського засобу для використання в будь-якому такому способі; і

фармацевтична композиція, що містить сполуку, вибрану зі сполук формули I:



де:

- R^* означає $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$;

- $n+m=0, 1$ або 2 ;

- A вибрані з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл (C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

- R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алке-

ніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або разом утворюють алкілен(C_2-C_{10}) або алкенілен(C_2-C_{10}), або разом з N утворюють необов'язково (C_1-C_6)алкіл- і/або (C_2-C_6)алкенілзаміщений 3-7-членний азациклоалкан або азациклоалкен;

- R^5 незалежно вибрані з групи, що містить лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R^5 об'єднується з вуглецем, до якого він приєднаний, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок;

- R_p , R_q , R_r і R_s незалежно вибрані з групи, що містить водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл(C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) і лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6), або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть об'єднуватись з вуглецем, до якого вони приєднані, і сусіднім вуглецем, утворюючи подвійний зв'язок, або R_p , R_q , R_r і R_s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або Y, до якого вони приєднані;

за умови, що U-V-W-X-Y-Z вибрані з

циклогексану,

циклогекс-1-ену,

циклогекс-2-ену,

циклогекс-3-ену,

циклогекса-1,3-дієну,

циклогекса-1,4-дієну,

циклогекса-1,5-дієну,

циклогекса-2,4-дієну і

циклогекса-2,5-дієну,

і за умови, що, щонайменше, один з R_p і R_q не є воднем, і, щонайменше, один з R_r і R_s не є воднем,

за умови, що U-Z являє собою циклогексан, якщо, щонайменше, один з $-(A)_n-(CR^1R^2)_m$, R_p , R_q , R_r і R_s являє собою лінійний або розгалужений нижчий алкеніл(C_2-C_6) або лінійний або розгалужений нижчий алкініл(C_2-C_6);

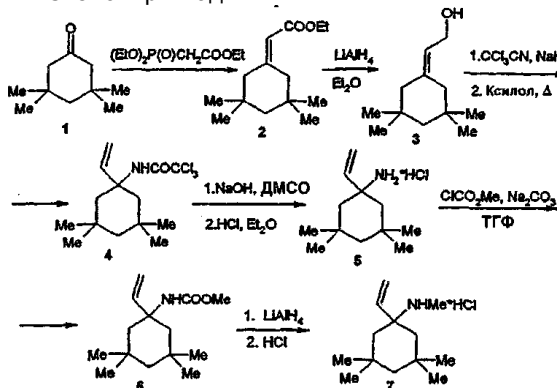
її оптичні ізомери і фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот або основ,

в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних розріджувачів, наповнювачів і/або носіїв.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Подальші деталі і докладні приклади наведені тільки для ілюстрації і не є обмежувальними.

Схема: приклади 1 і 2



Приклад 1

Гідрохлорид 3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексанаміну (5)
а) Етил 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)ацетат (2)

До розчину, що перемішується, триетилфосфоацетату (49,32г, 222ммоль) в безводному ТГФ (180мл) в атмосфері аргону додають NaH (8,8г, 222ммоль, 60% суспензія в мінеральному маслі) невеликими порціями при охолодженні крижаною водою. Перемішування продовжують протягом 1год. при кімнатній температурі, потім додають розчин 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону (30,85г, 200ммоль) протягом 10хв. і одержану суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 22год. Потім її виливають на лід (400г) і продукт екстрагують діетиловим ефіром (4×150мл), екстракти сушать над MgSO₄. Після випаровування розчинника у вакуумі маслянистий залишок переганяють при 145°C (11мм рт.ст.), одержуючи 36,8г (86%) 2 у вигляді олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,96 і 0,98 (всього 12H, обидва с, 3,5-CH₃); 1,27 (3H, т, CH₃-етил); 1,33 (2H, м, 4-CH₂); 1,95 і 2,65 (всього 4H, обидва с, 2,6-CH₂); 4,14 (2H, кв, CH₂-етил) і 5,69 (1H, с, =H).

б) 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанол (3)

До розчину, що перемішується, LiAlH₄ (1,7г, 45ммоль) в безводному ефірі (60мл) додають краплями розчин ацетату 2 (3,2г, 15ммоль) в ефірі (20мл) при охолодженні крижаною водою. Перемішування продовжують протягом 1год. і LiAlH₄, що залишився, розкладають водою. Водний шар відділяють і двічі екстрагують ефіром (30мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (50мл) і сушать над MgSO₄. Після концентрування у вакуумі маслянистий залишок очищають перегонкою в апараті Kugelrohr з короткою насадкою (150-170°C, 11мм рт.ст.), одержуючи 3 (2,3г, 89%) у вигляді олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,92 (6H, с, 3, 5-CH₃); 1,10 (1H, шир.с, OH); 1,28 (2H, с, 4-CH₂); 1,87 і 1,94 (всього 4H, обидва с, 2,6-CH₂); 4,16 (2H, д, 7Гц, CH₂O) і 5,50 (1H, т, 7Гц, =C-H).

с) 2,2,2-трихлор-N-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)ацетамід(4)

До розчину спирту 3 (0,8г, 4,7ммоль) в діетиловому ефірі (5мл) додають NaH (0,22г 55% дисперсії в мінеральному маслі (0,22ммоль)). Реакційну суміш охолоджують до -10°C і додають краплями розчин трихлорацетонітрилу (0,68г, 4,7ммоль) в діетиловому ефірі (3мл). Розчину дають нагрітись до кімнатної температури і випаровують розчинник. Додають до залишку пентан (8мл), що містить метанол (0,018мл). Одержану суміш фільтрують через шар целіту і випаровують. Масло, що залишилось, розчиняють в ксилолі (10мл) і кип'яють із зворотним холодильником протягом 10год. Основну кількість ксилолу відганяють при зниженому тиску (11мм рт.ст.) і залишок очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (гексан, гексан-етилацетат, 10:1), одержуючи 4 (0,98г, 66%) у вигляді олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,95 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,18 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,1-1,5 (2H, м, 4-CH₂); 1,32 (2H, д, 15Гц, 2,6-CH₂); 2,15 (2H, д, 15Гц, 2,6-CH₂); 5,08 (1H, д, 11Гц, =CH₂); 5,13 (1H, д, 18Гц, =CH₂); 5,85 (1H, дд, 18 і

11Гц, -HC=) і 6,7 (1H, шир.с, NH).

д) Гідрохлорид 3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексанаміну (5)

Суміш амідів 4 (0,32г, 1ммоль) з порошком NaOH (0,4г, 10ммоль) в ДМСО (3мл) перемішують протягом 7 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють H₂O (20мл) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт екстрагують гексаном (3×10мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (20мл), сушать над NaOH і фільтрують через шар целіту. До одержаного розчину додають 4M HCl в безводному діетиловому ефірі (0,5мл) і розчинник випаровують. Залишок обробляють ацетонітрилом (10мл), а осад відфільтровують і сушать над P₂O₅ у вакуумі, одержуючи 5 (0,12г, 53%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,98 і 1,01 (всього 12H, обидва с, 3,5-CH₃); 1,19 і 1,29 (всього 2H, обидва д, 14Гц, 4-CH₂); 1,62 (2H, д, 13,5Гц, 2,6-CH₂); 1,72 (2H, шир.с, H₂O); 2,16 (2H, д, 13,5Гц, 2,6-CH₂); 5,46 і 5,73 (2H, обидва д, 18 і 11Гц, =CH₂); 6,16 (1H, дд, 18 і 11Гц, =CH) і 8,24 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Приклад 2

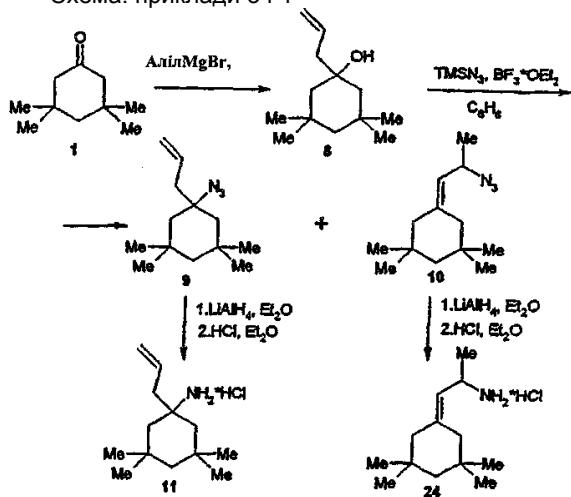
Гідрохлорид N3,3,5,5-пентаметил-1-вінілциклогексиламіну (7)

а) Метил 3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексилкарбамат (6) Суміш гідрохлориду аміну 5 (0,25г, 1,2ммоль) і Na₂CO₃ (0,73г, 6,9ммоль) в ТГФ (6мл) перемішують при кімнатній температурі 1год. Додають метилхлорформіат (0,27г, 3,45ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 год. Суміш розбавляють діетиловим ефіром (20мл), фільтрують і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 10:1), одержуючи 6 (0,24г, 87%) у вигляді безбарвної твердої речовини з т.пл. 61-63°C. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,92 і 1,15 (всього 12H, обидва с, 3,5-CH₃); 1,00-1,40 (4H, м, 4-CH₂ і 2,6-CH); 2,00 (2H, д, 14Гц, 2,6-CH); 3,62 (3H, с, CH₃N); 4,72 (1H, шир.с, NH); 5,00 і 5,06 (всього 2H, обидва д, 10,5 і 17Гц, =CH₂) і 5,83 (1H, дд, 10,5 і 17Гц, =CH).

б) Гідрохлорид K3,3,5,5-пентаметил-1-вінілциклогексиламіну (7)

Суміш LiAlH₄ (0,28г, 7,4ммоль) і карбамату 6 (0,22г, 0,92ммоль) в ТГФ (22мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 12год. Потім її охолоджують на бані з льодом і додають краплями воду (20мл). Одержану суспензію екстрагують гексаном (3×20мл) і об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (20мл). Екстракт сушать над NaOH, фільтрують і обробляють 2,4M розчином HCl в діетиловому ефірі (1мл). Одержану суспензію випаровують досуха. Залишок обробляють діетиловим ефіром (10мл) і ацетонітрилом (1мл). Осад відфільтровують і сушать у вакуумі над P₂O₅, одержуючи 7 (0,11г, 52%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 1,00 і 1,02 (всього 12H, обидва с, 3,5-CH₃); 1,23 і 1,32 (всього 2H, обидва д, 15Гц, 4-CH₂); 1,72 (2H, д, 13Гц, 2,6-CH); 2,15 (2H, д, 13Гц, 2,6-CH); 2,45 (3H, т, 5Гц, CH₃N); 5,64 і 5,69 (всього 2H, обидва д, 11 і 17Гц, =CH₂); 5,98 (1H, дд, 11 і 17Гц, =CH) і 9,30 (2H, шир.с, NH₃⁺).

Схема: приклади 3 і 4

Приклад 3
Гідрохлорид

1-аліл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексанаміну (11)

а) 1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексанол (8)

До 1М ефірного розчину, що перемішується, алілмагнійброміду (60мл, 60ммоль) додають краплями розчин 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону (3,86г, 25ммоль) в безводному ефірі (20мл). Суміш перемішують 1год. при температурі навколишнього середовища і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 10хв. Потім її охолоджують крижаною водою і обережно розтирають в насиченому водному NH₄Cl (40мл). Органічний шар відділяють і промивають водою і насиченим розчином солі. Після сушіння над безводним MgSO₄ розчин концентрують у вакуумі. Виконують фракційну перегонку залишку при зниженому тиску, одержуючи 3,5г (72%) 8 з т. кип. 98-100°C/12мм рт. ст. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,88 (6H, с, 3,5-CH_{3eq}); 1,20 (6H, с, 3, 5-CH_{3ax}); 0,95-1,60 (6H, м, 2,4,6-CH₂); 2,15 (2H, д, 7,5Гц, CH₂C=); 4,95-5,30 (2H, м, =CH₂) і 5,65-6,20 (1H, м, =CH).

б) 1-аліл-1-азидо-3,3,5,5-тетраметилциклогексан (9) і 1-метил-2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етилазид (10)

До розчину циклогексанолу 8 (1,96г, 10ммоль) в безводному бензолі (20мл) в атмосфері аргону додають азидотриметилсилан (12ммоль). До даного охолодженого (5°C) розчину повільно додають BF₃·OEt₂ (12ммоль) за допомогою шприца за 20хв. Суміш перемішують протягом 6год., потім повільно додають воду. Органічний шар відділяють і промивають насиченим водним NaHCO₃ і насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄. Фільтрація і випаровування розчинника при підтриманні температури нижче 25°C дають олію, яку виділяють методом колонкової хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір). Фракцію з R_f 0,85 (гексан) збирають. Випаровування розчинника дає 9 у вигляді безбарвної олії (0,26г, 11,7%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,89 (6H, с, 3,5-CH_{3eq}); 0,90 (1H, д, 14Гц, 4-CH_{ax}); 1,05 (2H, д, 14Гц, 2,6-CH_{ax}); 1,18 (6H, с, 3,5-CH_{3ax}); 1,37 (1H, д, 14Гц, 4-CH_{eq}); 1,60 (2H, д, 14Гц, 2,6-CH_{eq}); 2,29 (2H, д, 7Гц, CH₂C=); 4,95-5,25 (2H, м, =CH₂) і 5,65-6,15 (1H, м, =CH).

Випаровування додаткової фракції (R_f 0,65

(гексан)) дає 0,425 г (20,3%) азиду 10 у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,91 (6H, с), 0,94 (3H, с) і 0,96 (3H, с, 3',5'-CH₃); 1,23 (3H, д, 6,5Гц, 1-CH₃); 1,26 (2H, с, 4'-CH₂); 1,89 (2H, с) і 1,96 (2H, с, 2',6'-CH₂); 4,31 (1H, дкв, 6,5 і 9,5Гц, 1-CH) і 5,21 (1H, дм, 9,5Гц, =CH).

с) Гідрохлорид 1-аліл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексанаміну (11) Розчин азиду 9 (0,221г, 1,0ммоль) в безводному ефірі (4мл) додають краплями до суспензії, що перемішується, літійалюмінійгідриду (0,152г, 4ммоль) в ефірі (10мл) за 10хв. Суміш перемішують протягом 4год., потім обробляють 20% водним NaOH (8мл). Водний шар відділяють і екстрагують діетиловим ефіром (2×15мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі і сушать над NaOH. Профільтрований розчин обробляють безводним розчином HCl в діетиловому ефірі і випаровують. До твердого залишку додають безводний діетиловий ефір, відфільтровують і промивають безводним ефіром, одержуючи 11 (0,105г, 47%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 1,03 (6H, с, 3,5-CH_{3eq}); 1,06 (6H, с, 3,5-CH_{3ax}); 1,29 (2H, с, 4-CH₂); 1,63 (2H, д, 13Гц, 2,6-CH_{ax}); 1,80 (2H, д, 13Гц, 2,6-CH_{eq}); 2,71 (2H, д, 7Гц, CH₂O); 5,10-5,40 (2H, м, =CH₂); 5,75-6,25 (1H, м, =CH) і 8,25 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Приклад 4

Гідрохлорид

1-(3,3,5,5-

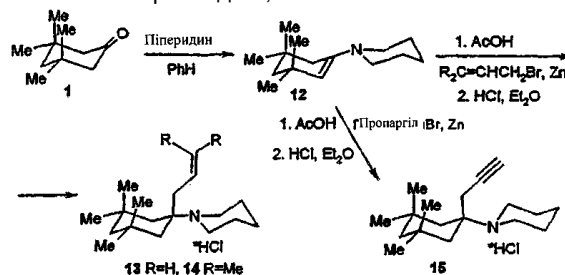
тетраметилциклогексиліден)-2-пропанаміну (24)

Розчин

1-метил-2-(3,3,5,5-

тетраметилциклогексиліден)етилазиду (10) (0,33г, 1,5ммоль) в безводному діетиловому ефірі (4мл) додають краплями до суспензії, що перемішується, літійалюмінійгідриду (0,152г, 4ммоль) в ефірі (15мл) за 10хв. Дану суміш перемішують протягом 4год., потім обробляють її 20% водним NaOH (8мл). Водний шар екстрагують ефіром (2×15мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі і сушать над NaOH. Профільтрований розчин обробляють безводним розчином HCl в ефірі і випаровують у вакуумі. Додають безводний ефір до твердого залишку, відфільтровують і промивають безводним ефіром, одержуючи 24 (0,18г, 54%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,89 (6H, с), 0,92 (3H, с) і 0,98 (3H, с, 3', 5'-CH₃); 1,27 (2H, с, 4'-CH₂); 1,47 (3H, д, 6,5Гц, 3-CH₃); 1,84 (1H, д, 13,5Гц, 2'-CH); 1,87 (2H, с, 6'-CH₂); 2,06 (1H, д, 13,5Гц, 2'-CH); 4,17 (1H, дкв, 6,5 і 9,5Гц, 2-CH); 5,35 (1H, д, 9,5Гц, =CH) і 8,25 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Схема: приклади 5, 6 і 7



Приклад 5

Гідрохлорид

1-(1-аліл-3,3,5,5-

тетраметилциклогексил)піперидину (13)

а) 1-(3,3,5,5-тетраметил-1-циклогексеніл-

1) піперидин (12)

Одержують конденсацією піперидину (1,2 еквіваленти) і 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону при нагріванні в бензолі з азеотропним видаленням води. Неочищений продукт одержують видаленням вихідних речовин в умовах вакуумної перегонки (100°C/10мм рт.ст.). Янтарна олія. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,94 (6H, с) і 0,97 (6H, с, 3', 5'-CH₃); 1,25 (2H, с, 4'-CH₂); 1,40-1,70 (6H, м, піперидин 3,4,5-CH₂); 1,76 (2H, с, 6'-CH₂); 2,60-2,85 (4H, м, піперидин 2,6-CH₂) і 4,40 (1H, с, =CH).

b) Гідрохлорид 1-(1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піперидину (13)

До розчину енаміну 12 (2,1г, 9ммоль) в ТГФ (20мл) додають оцтову кислоту (0,675г, 11,25ммоль). Суміш перемішують протягом 5 хв. і додають цинковий порошок (0,74г, 11,25мгА). Потім додають краплями розчин алілброміду (1,63г, 13,5ммоль) в ТГФ (5мл) і суміш перемішують при температурі наколишнього середовища протягом 6 год. Додають водний Na₂CO₃ і одержану суміш екстрагують ефіром. Екстракт промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок виділяють методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан, 5% EtOAc в гексані). Фракцію з Rf 0,85 (гексан-EtOAc, 13:2) збирають, випаровують і обробляють безводним розчином HCl в ефірі. Осад відфільтровують і промивають сумішшю гексан-EtOAc, одержуючи 13 (0,79г, 29%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 1,07 (6H, с, 3',5'-CH₃eq), 1,10 (6H, с, 3', 5'-CH₃ax); 1,34 (1H, д, 12,2Гц) і 1,45 (1H, д, 12,2Гц, 4'-CH₂); 1,70-1,95 (6H, м, 2',6'-CH_{ax} і піперидин 3,5-CH, 4-CH₂); 2,37 (2H, д, 13,4Гц, 2', 6'-CH_{eq}); 2,40-2,70 (2H, м, піперидин 3,5-CH); 2,76 (2H, д, 7,2Гц, CH₂C=); 2,75-3,00 (2H, м, піперидин 2,6-CH); 3,64 (2H, д, 11,6Гц, піперидин 2,6-CH); 5,13 (1H, д, 9,6Гц) і 5,24 (1H, д, 17,8Гц, =CH₂); 5,85-6,15 (1H, м, =CH) і 10,72 (1H, шир.с, NH).

Приклад 6

Гідрохлорид 1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(3-метил-2-бутеніл)циклогексил]піперидину (14)

Одержують з піперидину 12 згідно з методикою для сполуки 13 (приклад 5, b), використовуючи 4-бром-2-метил-2-бутен замість алілброміду. Вихід: 20%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 1,07 і 1,08 (всього 12H, обидва с, 3',5'-CH₃); 1,32 і 1,44 (2H, обидва д, 14,2Гц, 4'-CH₂); 1,69 і 1,76 (6H, обидва с, =C(CH₃)₂); 1,68-1,96 (4H, м, 3,5-CH і 4-CH₂); 1,84 (2H, д, 13,4Гц, 2', 6'-CH_{ax}); 2,31 (2H, д, 13,4Гц, Т, 6'-CH_{eq}); 2,40-2,80 (4H, м, N(CH₂)₂, 3,5-CH); 2,60 (2H, д, 7,2Гц, CH₂C=); 3,63 (2H, д, 10,4Гц, N(CH₂)₂); 5,31 (1H, т, 6,8Гц, =CH) і 10,55 (1H, шир.с, NH).

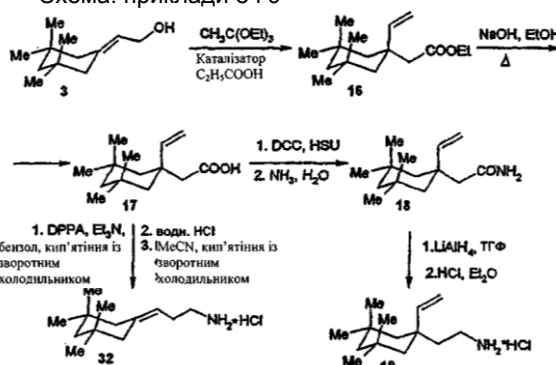
Приклад 7

Гідрохлорид 1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(2-пропініл)циклогексил]піперидину (15)

Одержують з піперидину 12 згідно з методикою для сполуки 13 (приклад 5, b), використовуючи 3-бромпропін замість алілброміду. Вихід: 6%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 1,07 (6H, с, 3', 5'-CH₃eq), 1,11 (6H, с, 3', 5'-CH₃ax); 1,23 і 1,44 (всього 2H, обидва д, 14,3Гц, 4'-CH₂); 1,75-2,00 (4H, м, піперидин 3,5-CH, 4-CH₂); 1,91 (2H, д, 13,2Гц, 2', 6'-CH_{ax}); 2,28 (1H, с, HCC); 2,34 (2H, д, 13,2Гц, 2', 6'-CH_{eq}); 2,40-2,70 (2H, м, піперидин 3,5-CH); 2,81 (2H, с,

CH₂CC); 2,85-3,10 (2H, м, піперидин 2,6-CH); 3,69 (2H, д, 10,2Гц, піперидин 2,6-CH) і 11,12 (1H, шир.с, NH).

Схема: приклади 8 і 9



Приклад 8

Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)етанаміну (19)

a) Етил 2-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)ацетат (16)

Суміш триетилортоацетату (18,6мл, 102ммоль), 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанолу (3) (4,63г, 25,4ммоль) і пропіонової кислоти (0,19мл, 2,5ммоль) нагрівають при 145°C протягом 10 год. В ході реакції з суміші відганяють етанол. Реакційну суміш охолоджують і виливають у воду (100мл). Водну фазу екстрагують гексаном (2×50мл) і об'єднані органічні фази промивають 5% водним KHSO₄ (50мл) і насиченим розчином солі (50мл). Екстракт сушать над MgSO₄, фільтрують і випаровують. Залишок очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір і легкий петролейний ефір-етилацетат, 100:2), одержуючи 16 (4,64г, 73%) у вигляді олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,91 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,01 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,23 (3H, т, 7Гц, етил CH₃) 1,00-1,30 (4H, м, 4-CH₂ і 2,6-CH); 1,86 (2H, д, 13Гц, 2,6-CH); 2,22 (2H, с, CH₂C=O); 4,08 (2H, кв, 7Гц, етил CH₂); 5,06 і 5,07 (всього 2H, обидва д, 11 і 17,5Гц, =CH₂) і 5,95 (1H, дд, 11 і 17,5Гц, -CH=).

b) 2-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)оцтова кислота (17)

Розчин NaOH (1,03г, 25,8ммоль) і ацетату 16 (1,3г, 5,15ммоль) в метанолі (26мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають у воду (100мл). Водну фазу підкисляють концентрованою водною HCl і екстрагують гексаном (3×30мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над CaCl₂, фільтрують і випаровують. Залишок очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 10:1), одержуючи 17 (0,7г, 71%) у вигляді безбарвної твердої речовини з т.пл. 92-94°C. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,92 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,02 (6H, с, 3,5-CH₃); 1,00-1,30 (4H, м, 4-CH₂ і 2,6-CH); 1,90 (2H, д, 14Гц, 2,6-CH); 2,27 (2H, с, CH₂C=O); 5,11 і 5,13 (всього 2H, обидва д, 11 і 18Гц, =CH₂); 5,99 (1H, дд, 18 і 11Гц, =CH) і 10,80 (1H, шир.с, COOH).

c) 2-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)ацетамід (18)

N-гідроксисукцинімід (0,25г, 2,2ммоль) і N, N'-

дициклогексилкарбодіімід (0,45г, 2,2ммоль) додають до розчину циклогексаноївої кислоти 17 (0,45г, 2ммоль) в ТГФ (5мл). Суміш перемішують протягом 18год. при кімнатній температурі і охолоджують на бані з льодом. Додають однією порцією 25% водний NH_4OH (2мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Осадок відфільтровують і промивають діетиловим ефіром (30мл). Органічну фазу фільтрату відділяють і промивають 5% водної H_2SO_4 (10мл) і насиченим розчином солі. Екстракт сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаровують. Залишок очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, від 4:1 до 1:1), одержуючи 18 (0,34г, 76%) у вигляді безбарвної твердої речовини з т.пл. 44-46°C. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,91 (6H, с, 3,5- CH_3); 1,02 (6H, с, 3,5- CH_3); 1,00-1,30 (4H, м, 4- CH_2 і 2,6- CH); 1,85 (2H, д, 14Гц, 2,6- CH); 2,13 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5,18 і 5,19 (всього 2H, обидва д, 18 і 11Гц, $=\text{CH}_2$); 5,40 і 5,60 (всього 2H, обидва шир.с, NH_2) і 6,03 (1H, дд, 18 і 11Гц, $=\text{CH}$).

d) Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметил-1-вінілциклогексил)етанаміну (19)

Суміш LiAlH_4 (0,41г, 11ммоль) і амід 18 (0,30г, 1,4ммоль) в ТГФ (18мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 17год. Потім її охолоджують на бані з льодом і додають краплями воду (30мл). Одержану суспензію екстрагують гексаном (3×30мл) і об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі. Екстракт сушать над NaOH , фільтрують і концентрують до об'єму -10 мл. Додають 4,8М розчин HCl в діетиловому ефірі (1мл) і одержану суспензію випаровують досуха. Залишок обробляють ацетонітрилом (5мл), осад відфільтровують і сушать у вакуумі над NaOH , одержуючи 19 (0,16г, 50%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,89 (6H, с, 3,5- CH_3); 1,02 (6H, с, 3,5- CH_3); 0,90-1,80 (8H, м, кільцеві протони і етанамін-2- CH_2); 2,92 (2H, шир.с, CH_2N); 5,05 і 5,15 (2H, обидва д, 18 і 11Гц, $=\text{CH}_2$); 5,77 (1H, дд, 18 і 11Гц, $=\text{CH}$) і 8,10 (3H, шир.с, NH_3^+).

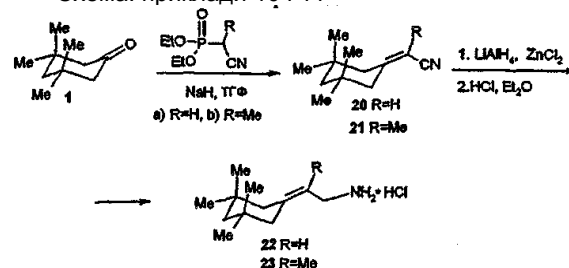
Приклад 9

Гідрохлорид 3-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанаміну (32)

Триетиламін (0,25мл, 1,76ммоль) і дифенілфосфорилазид (0,38мл, 1,76ммоль) додають до розчину кислоти 17 (0,36г, 1,6ммоль) в бензолі (6мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год., охолоджують до кімнатної температури і випаровують досуха. Додають до залишку холодну (~5°C) концентровану водну HCl (3мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і роблять сильнолужною, додаючи 10% водний NaOH . До суміші додають гексан (20мл) і обидві фази фільтрують. Осад промивають гексаном (2×5мл) і водою (2×5мл). Органічну фазу фільтрату відділяють. Водну фазу промивають гексаном (2×10мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать над NaOH і фільтрують. Додають 4,8М розчин HCl в діетиловому ефірі (1мл) і одержану суспензію випаровують. Залишок перекристалізують з ацетонітрилу і сушать у вакуумі над P_2O_5 , одержуючи 32 (0,1г, 43%) у вигляді безбарв-

ної твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,90 і 0,92 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5- CH_3); 1,23 (2H, с, циклогексан-4- CH_2); 1,86 і 1,92 (всього 4H, обидва с, циклогексан-2,6- CH_2); 2,49 (2H, кв, 7Гц, пропанамін-2- CH_2); 2,98 (2H, т, 7Гц, пропанамін-1- CH_2); 5,15 (1H, т, 7Гц, $=\text{CH}$) і 8,30 (3H, шир.с, NH_3^+).

Схема: приклади 10 і 11



Приклад 10

Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанаміну (22)

а) 3,3,5,5-тетраметилциклогексиліденацетонітрил (20)

60% дисперсію NaH в мінеральному маслі (0,96г, 24ммоль) додають до розчину діетилацетонітрилу (4,25г, 24ммоль) в ТГФ (30мл) при охолодженні водою з льодом. Суміш перемішують 30хв. і додають краплями розчин 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону (3,08г, 20ммоль) в ТГФ (10мл). Охолоджуючу баню прибирають і перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 72год. Виливають її в крижану воду (100мл) і екстрагують діетиловим ефіром (3×50мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаровують. Неочищений продукт очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 10:1), одержуючи 20 (2,38г, 71%) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,97 і 1,01 (всього 12H, обидва с, 3',5'- CH_3); 1,36 (2H, с, 4'- CH_2); 2,01 (2H, с, 2'- CH_2); 2,26 (2H, с, 6'- CH_2) і 5,14 (1H, с, $=\text{CH}$).

б) Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанаміну (22)

Суспензію LiAlH_4 (0,68г, 18ммоль) в діетиловому ефірі (30мл) охолоджують на бані з льодом і додають 1М розчин ZnCl_2 в діетиловому ефірі (9мл, 9ммоль). Одержану суміш перемішують протягом 15хв. і додають краплями розчин нітрилу 20 (1г, 6ммоль) в діетиловому ефірі (30мл), підтримуючи температуру 0-5°C. Потім баню з льодом прибирають і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Додають воду (30мл) і 20% водний NaOH (20мл) при охолодженні на бані з льодом. Водну фазу екстрагують діетиловим ефіром (4×50мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать над NaOH , фільтрують і випаровують. Залишок очищають перегонкою в апараті Kugelrohr з короткою насадкою при 160°C/20мм рт.ст. Дистильат розбавляють діетиловим ефіром і додають 4,8М розчин HCl в діетиловому ефірі (3мл). Одержаний осад відфільтровують, промивають діетиловим ефіром (3×5мл) і сушать у вакуумі над NaOH , одержуючи 22 у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,91 і 0,92

(всього 12H, обидва с, 3', 5'-CH₃); 1,28 (2H, с, 4'-CH₂); 1,89 і 1,93 (всього 4H, обидва с, 2',6'-CH₂); 3,62 (2H, д, 7Гц, CH₂N); 5,41 (1H, т, 7Гц, -C=CH) і 8,3 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Приклад 11

Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанаміну (23)

а) 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропіонітрил (21)

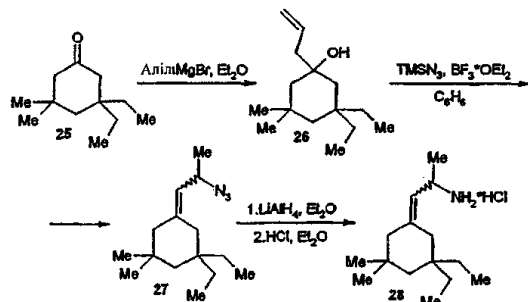
Одержують згідно з методикою для сполуки 20 (приклад 10, а), використовуючи діетил(1-ціаноетил)фосфат. Нітрил 21 одержують у вигляді безбарвної олії з виходом 41%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,96 і 1,00 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5-CH₃); 1,34 (12H, с, циклогексан-4-CH₂); 1,91 (3H, с, пропіонітрил-3-CH₃); 2,04 і 2,28 (всього 4H, обидва с, циклогексан-2,6-CH₂).

б) Гідрохлорид 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанаміну (23)

Одержують з нітрилу 21 згідно з методикою для сполуки 22 (приклад 10, б).

Гідрохлорид аміну 23 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,92 і 0,93 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5-CH₃); 1,27 (2H, с, циклогексан-4-CH₂); 1,89 (3H, с, пропанамін-3-CH₃); 1,99 і 2,01 (всього 4H, обидва с, циклогексан-2,6-CH₂); 3,64 (2H, шир.с, пропанамін-1-CH₂) і 8,40 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Схема: приклад 12



Приклад 12

Гідрохлорид (E,Z)-1-(3,3-діетил-5,5-диметилциклогексиліден)-2-пропанаміну (28)

а) 1-аліл-3,3-діетил-5,5-диметилциклогексанол (26)

До 1М ефірного розчину, що перемішується, алілмагнійброміду (20мл, 20ммоль) додають краплями розчин 3,3-діетил-5,5-диметилциклогексанолу (25) (1,47г, 8,06ммоль) в безводному ефірі (5мл). Дану суміш перемішують протягом 1год. при температурі навколишнього середовища і кип'ять із зворотним холодильником 10хв. Потім її охолоджують крижаною водою і обробляють насиченим водним NH₄Cl (40мл). Органічний шар відділяють і промивають водою і насиченим розчином солі. Після сушіння над безводним MgSO₄, розчин концентрують у вакуумі. Залишок очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір). Фракцію з R_f 0,7 (гексан:ЕтОАс, 13:2) збирають. Випаровування розчинника дає 26 (1,35г, 74%) у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,74 (6H, т, 7Гц, 2CH₃ етил); 0,88 (3H, с, 5-CH₃eq); 1,19 (3H, с, 5-CH₃ax); 0,80-2,05 (10H, м, 2,4,6-CH₂ і 2CH₂ етил); 2,14 (2H, д, 7Гц, CH₂O); 4,95-5,30 (2H, м, =CH₂) і 5,65-6,20 (1H, м, =CH).

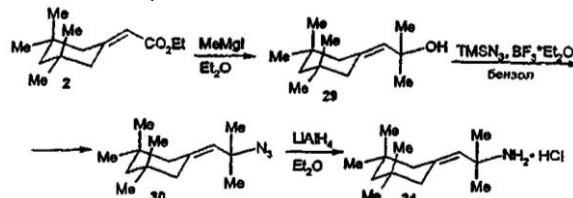
б) (E,Z)-1-метил-2-(3,3-діетил-5,5-диметилциклогексиліден)етилазид (27) Одержують з циклогексанолу 26 згідно з методикою для сполук 9 і 10

(приклад 3, б). Азид 27 одержують у вигляді безбарвної олії з виходом 15%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,73 і 0,74 (всього 6H, обидва т, 7Гц, 2CH₃ етил); 0,91, 0,94 і 0,97 (всього 6H, всі с, 5', 5'-CH₃); 1,10-1,45 (4H, м, 2CH₂ етил); 1,22 (3H, д, 6,5Гц, 1-CH₃); 1,26 (2H, с, 4'-CH₂); 1,89 (2H, с) і 1,97 (2H, м, 2', 6'-CH₂); 4,08-4,48 (ш, м, 1-CH) і 5,18 (ш, д, 9,5Гц, =CH).

с) Гідрохлорид (E,Z)-1-(3,3-діетил-5,5-диметилциклогексиліден)-2-пропанаміну (28)

Одержують з азиду 27 згідно з методикою для сполуки 24 (приклад 4). Гідрохлорид аміну 28 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 16%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,72 (6H, шир.т, 7Гц, 2CH₃ етил), 0,90, 0,92 і 0,98 (всього 6H, всі с, 5', 5'-CH₃); 1,25 (6H, м, 4'-CH₂ і 2CH₂ етил); 1,47 (3H, д, 6,5Гц, 2-CH₃); 1,70-2,25 (2H, шир. АВ кв, 13Гц, 2'-CH₂); 1,87 (2H, с, 6'-CH₂), 4,18 (1H, м, 2-CH); 5,34 (1H, шир.д, 9,5Гц, =CH) і 8,38 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Схема: приклад 13



Приклад 13

Гідрохлорид 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанаміну (31)

а) 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанол (29)

Розчин ацетату 2 (2,14г, 10ммоль) в діетиловому ефірі (20мл) додають до 1,6М розчину MeLi в діетиловому ефірі (26мл, 40ммоль) при охолодженні на бані з льодом. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Потім її охолоджують на бані з льодом і додають краплями насичений водний NH₄Cl (20мл). Водну фазу екстрагують діетиловим ефіром (2×30мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (30мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і випаровують. Залишок очищають перегонкою в апараті Kugelrohr з короткою насадкою (100°C/4мм рт.ст.), одержуючи 29 (1,86г, 86%) у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,91 і 0,96 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5-CH₃); 1,25 (2H, с, циклогексан-4-CH₂); 1,38 (6H, с, -C(CH₃)₂O); 1,79 і 2,23 (обидва 2H, обидва с, циклогексан-2,6-CH₂) і 5,39 (1H, с, =CH-).

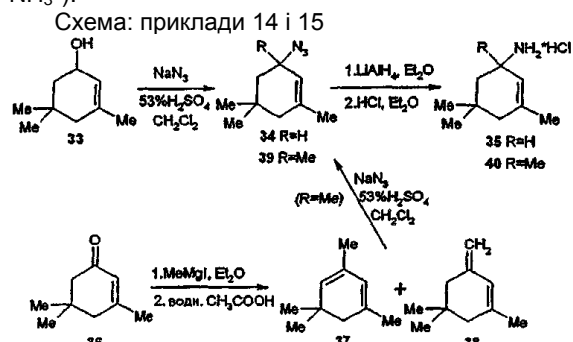
б) 2-азидо-2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропан (30)

BF₃Et₂O (0,3мл, 2,4ммоль) додають до розчину спирту 29 (0,42г, 2ммоль) і TMSN₃ (0,31мл, 2,4ммоль) в бензолі (4,5мл) протягом 3хв. при охолодженні на бані з льодом. Реакційну суміш перемішують при 5-10°C протягом 1год. і фільтрують через коротку колонку з силікагелем. Розчин випаровують і залишок очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний

ефір), одержуючи 30 (0,30г, 64%) у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,92 і 0,98 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5-CH₃); 1,27 (2H, с, циклогексан-4-CH₂); 1,40 (6H, с, -C(CH₃)₂N₃); 1,85 і 2,23 (обидва 2H, обидва с, циклогексан-2,6-CH₂) і 5,27 (1H, с, =CH-).

с) Гідрохлорид 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанаміну (31)

Одержують з азиду 30 за такою ж методикою, як для аміну 24 (приклад 4). Гідрохлорид аміну 31 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 69%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,91 і 0,98 (всього 12H, обидва с, циклогексан-3,5-CH₃); 1,26 (2H, с, циклогексан-4-CH₂); 1,68 (6H, с, -C(CH₃)₂N); 1,84 і 2,10 (обидва 2H, обидва с, циклогексан-2,6-CH₂); 5,15 (1H, с, =CH-) і 8,5 (3H, шир.с, NH₃⁺).



Приклад 14

Гідрохлорид 3,5,5-триметил-2-циклогексен-1-аміну (35)

а) 3-азидо-1,5,5-триметил-1-циклогексен (34)

До охолодженої (0°C) суспензії азиду натрію (0,81г, 12,5ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) додають краплями 53% водну H₂SO₄ (8мл). Суміш перемішують протягом 10хв., потім додають розчин 3,5,5-триметил-2-циклогексанолу (33) (0,70г, 5ммоль) в CH₂Cl₂ (8мл). Суміш перемішують протягом 20год., виливають в крижану воду, нейтралізують водним NH₄OH і екстрагують CH₂Cl₂. Екстракт промивають насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄. Фільтрація і випаровування розчинника при підтримці температури нижче 25°C дають олію, яку виділяють методом колонкової хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір). Фракцію з R_f 0,8 (гексан) збирають. Випаровування розчинника дає 34 у вигляді безбарвної олії (0,365г, 44%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,89 і 1,01 (всього 6H, обидва с, 5,5-CH₃); 1,34 (1H, м, цикло-4-CH); 1,55-1,95 (3H, м, 4-CH, 6-CH₂); 1,71 (3H, с, 1-CH₃); 3,90 (1H, м, 3-CH) і 5,39 (1H, с, C=CH).

б) Гідрохлорид 3,5,5-триметил-2-циклогексен-1-аміну (35)

Одержують з азиду 34 згідно з методикою для сполуки 11 (приклад 3, с). Гідрохлорид аміну 35 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 57%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,89 і 1,03 (всього 6H, обидва с, 5,5-CH₃); 1,25-2,15 (4H, м, 4,6-CH₂); 1,72 (3H, с, 3-CH₃); 3,88 (1H, м, 1-CH); 5,41 (1H, с, C=CH) і 8,40 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Приклад 15

Гідрохлорид 1,3,5,5-тетраметил-2-циклогексен-1-аміну (40)

а) Суміш 1,3,5,5-тетраметил-1,3-

циклогексидієну (37) і 1,5,5-триметил-3-метилєн-1-циклогексену (38)

До 2М ефірного розчину, що перемішується, метилмагніййодиду (15мл, 30ммоль) додають краплями розчин 3,5,5-триметил-2-циклогексен-1-ону (36) (1,38г, 10ммоль) в безводному ефірі (15мл). Суміш перемішують протягом 1год., охолоджують крижаною водою і обережно обробляють 15% водної CH₃COOH (15мл). Суміш перемішують ще одну годину. Органічний шар відділяють і промивають водою і насиченим водним NaHCO₃. Після сушіння над MgSO₄, розчин концентрують у вакуумі. Залишок очищають методом флеш-хроматографії (легкий петролейний ефір, R_f 0,95 (гексан), одержуючи суміш 37 і 38 (0,955г, 70%) (7:10, на основі ГХ) у вигляді олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,89, 0,98 і 1,03 (всього 10,2 H, всі с, 5,5-CH₃); 1,55-2,20 (всього 12,6 H, м, CH₂C= і CH₃C=); 4,69 (2H, дм₅ 4Гц, =CH₂); 5,06 (0,7H, м, =CH); 5,50 (0,7H, септет, 1,5Гц, =CH) і 5,92 (1H, м, =CH).

б) 3-азидо-1,5,5,5-тетраметил-1-циклогексен (39)

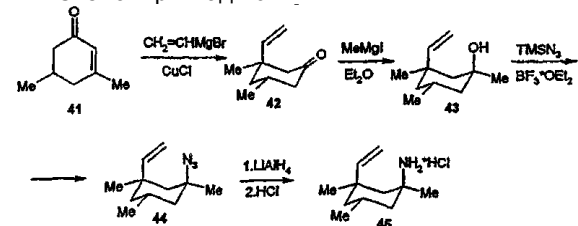
Одержують з суміші 37 і 38 згідно з методикою для сполуки 34 (приклад 14, а). Азид 39 одержують у вигляді безбарвної олії з виходом 43%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,93 і 0,99 (всього 6H, обидва с, 5,5-CH₃); 1,31 (3H, с, 1-CH₃); 1,36 і 1,62 (всього 2H, обидва д, 13Гц, 4-CH₂); 1,72 (5H, с, 1-CH₃, 6-CH₂); 5,32 (1H, с, C=CH).

с) Гідрохлорид 1,3,5,5-тетраметил-2-циклогексен-1-аміну (40)

Одержують з азиду 39 згідно з методикою для сполуки 11 (приклад 3, с).

Гідрохлорид аміну 40 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 60%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS), м.ч.: 0,96 і 1,07 (всього 6H, обидва с, 5,5-CH₃); 1,56 (3H, с, 1-CH₃); 1,73 (3H, с, 3-CH₃); 1,60-2,05 (4H, м, 4,6-CH₂); 5,49 (1H, с, C=CH) і 8,27 (3H, шир.с, NH₃⁺).

Схема: приклад 16



Приклад 16

Гідрохлорид 1,3-транс-5-триметил-цис-3-вінілциклогексанаміну (45)

а) 3,5-диметил-3-вінілциклогексанон (42)

1М розчин вінілмагнійброміду в ТГФ (90мл, 90ммоль) охолоджують на бані безводний лід-ацетон до -20°C в інертній атмосфері і додають CuCl (4,45г, 45ммоль) однією порцією. Суміш перемішують протягом 30хв. і додають краплями розчин 3,5-диметил-2-циклогексен-1-ону (41) (3,73г, 30ммоль) в ТГФ (40мл), підтримуючи температуру реакції при -20°C. Охолоджувальну баню прибирають і дають температурі реакційної суміші піднятися до кімнатної протягом 2год. Додають повністю насичений водний NH₄Cl (50мл) при охолодженні на бані з льодом. Потім додають гексан (150мл) і водний шар відділяють і екстрагують

гексаном (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 20% водною оцтовою кислотою (100мл) і насиченим водним NaHCO_3 (3×200мл). Екстракт сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаровують. Неочищений продукт очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 20:1), одержуючи 42 (2,4г, 52%) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,99 (3H, д, 6Гц, 5- CH_3); 1,11 (3H, с, 3- CH_3); 1,2-2,6 (7H, м, кільцеві протони); 4,94 і 5,01 (всього 2H, обидва д, 17 і 10,5Гц, $\text{CH}_2=$) і 5,64 (1H, дд, 17 і 11Гц, =CH).

б) 1,3-транс-5-триметил-цис-3-вінілциклогексанол (43)

Розчин кетону 42 (1г, 6,6ммоль) в діетиловому ефірі (10мл) додають до 1,6М розчину метиллітію в діетиловому ефірі (12мл, 19,6ммоль) при охолодженні на бані з льодом. Одержану суміш перемішують протягом 1год. при 0-5°C і додають повністю насичений водний NH_4Cl (10мл). Водний шар відділяють і екстрагують діетиловим ефіром (2×15мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (20мл) і сушать над MgSO_4 . Екстракт фільтрують і випаровують. Неочищений продукт очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (3% етилацетат в легкому петролейному ефірі). Циклогексанол 43 (0,82г, 74%) одержують у вигляді безбарвної олії, яку використовують на наступній стадії без характеристики.

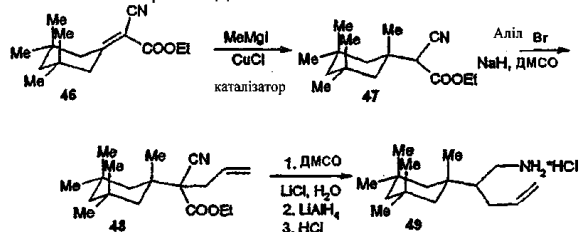
с) 1-азидо-1,3-транс-5-триметил-цис-3-вінілциклогексан (44)

Одержують з циклогексанолу 43 згідно з методикою для сполуки 9 (приклад 3, б). Азид 44 одержують у вигляді безбарвної олії з виходом 17%. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,94 (3H, д, 6,5Гц, 5- CH_3); 0,97 (3H, с, 3- CH_3); 1,27 (3H, с, 1- CH_3); 0,7-2,0 (7H, м, кільцеві протони); 4,95 і 4,97 (всього 2H, обидва д, 18 і 11Гц, = CH_2) і 5,77 (1H, дд, 18 і 11Гц, =CH).

д) Гідрохлорид 1,3-транс-5-триметил-цис-3-вінілциклогексанаміну (45)

Одержують з азиду 44 згідно з методикою для сполуки 11 (приклад 3, с). Гідрохлорид аміну 45 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 32%. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,92 (3H, д, 6,5Гц, 5- CH_3); 0,96 (3H, с, 3- CH_3); 1,45 (3H, с, 1- CH_3); 0,8-2,1 (9H, м, 2,4,6- CH_2 , 5-CH і H_2O); 4,94 і 4,97 (2H, обидва д, 18 і 11Гц, = CH_2); 5,76 (1H, дд, 18 і 11Гц, =CH) і 8,26 (3H, шир.с, NH_3^+).

Схема: приклад 17



Приклад 17

Гідрохлорид 2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-4-пентениламіну (49)

а) Етил 2-ціано-2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)ацетат (47)

Хлорид міді(І) (0,05г, 0,5ммоль) додають до

охолодженого (-10°C) в атмосфері аргону 1М метилмагніййодиду в етиловому ефірі (15мл, 15ммоль) і перемішують протягом 5хв. Потім додають краплями розчин ацетату 46 (2,5г, 10ммоль) в ТГФ (25мл) за 20хв., підтримуючи температуру нижче 0°C. Суміш перемішують протягом 1год., гасять насиченим водним NH_4Cl і екстрагують діетиловим ефіром. Екстракт промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і випаровують. Залишок очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 20:1), одержуючи 47 (1,5г, 56,5%) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 1,01, 1,07 і 1,09 (всього 12H, с, 3',5'- CH_3); 1,00-1,85 (6H, м, кільце CH); 1,30 (3H, с, 1'- CH_3); 1,33 (3H, т, 7Гц, CH_3 -етил); 3,44 (1H, с, 2-CH) і 4,27 (2H, кв, 7Гц, OCH_2).

б) Етил 2-ціано-2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-4-пентеноат (48)

До розчину ціаноацетату 47 (1,25г, 4,71ммоль) в безводному ДМСО (10мл) додають гідрид натрію (0,284г, 7,09ммоль; 60% дисперсія в мінеральній олії). Суміш перемішують протягом 30хв. при 50°C і охолоджують до 20°C. До даної суміші додають алілбромід (0,86г, 7,1ммоль) і суміш перемішують протягом 3год. при кімнатній температурі, потім 30хв. при 50°C. Суміш охолоджують, обробляють водою і екстрагують діетиловим ефіром. Екстракт промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і випаровують. Залишок очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі (легкий петролейний ефір-етилацетат, 20:1), одержуючи 48 (0,92г, 63,7%) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS), м.ч.: 0,98 (6H, с, 3',5'- CH_3); 1,11 (6H, с, 3',5'- CH_3); 1,00-1,85 (6H, м, кільце CH); 1,31 (3H, т, 7Гц, CH_3 -етил); 1,33 (3H, с, 1'- CH_3); 2,42 і 2,86 (всього 2H, обидва дд, 13 і 7Гц, 3- CH_2); 4,02 (2H, кв, 7Гц, OCH_2); 5,05-5,37 (2H, м, = CH_2) і 5,55-6,05 (1H, м, =CH).

с) Гідрохлорид 2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-4-пентениламіну (49)

До розчину складного ефіру 48 (0,9г, 2,95ммоль) в ДМСО (10мл) додають воду (0,53мл, 2,95ммоль) і хлорид літію (0,25г, 5,9ммоль). Суміш перемішують протягом 3год. при 175-180°C, потім охолоджують і додають воду (30мл). Суміш екстрагують діетиловим ефіром. Екстракт промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують до об'єму 10мл. Одержаний розчин додають краплями до суспензії літіяалюмінійгідриду (0,25г, 6,6ммоль) в діетиловому ефірі (15мл) і кип'яють із зворотним холодильником протягом 3год. Суміш охолоджують, обробляють 20% водним NaOH і екстрагують діетиловим ефіром. Екстракт промивають насиченим розчином солі, сушать над NaOH , фільтрують і обробляють безводним розчином HCl в діетиловому ефірі. Після випаровування розчинника залишок очищають методом хроматографії на силікагелі (хлороформ-метанол, 20:1), одержуючи 49 (0,245г, 31%) у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, TMS), м.ч.: 0,92, 0,96 і 1,04 (всього 15H, всі с, 3',5'- CH_3 і 1'- CH_3); 1,00-1,65 (всього 6H, м, кільце- CH_2); 1,85-2,40 (3H, м, 3- CH_2 , 4-CH); 2,60-3,10 (2H, м, CH_2N);

4,90-5,25 (2Н, м, =CH₂); 5,62-6,10 (1Н, м, =CH) і 7,92 (3Н, шир.с, NH₃⁺).

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Активні інгредієнти даного винаходу разом з одним або більшою кількістю звичайних ад'ювантів, носіїв або розріджувачів можна приготувати у вигляді фармацевтичних композицій і їх одиничних дозованих форм, і в такому вигляді можна застосовувати їх як тверді композиції, такі як таблетки з покриттям або без покриття або заповнені капсули, або рідини, такі як розчини, суспензії, емульсії, еліксири або капсули, заповнені ними, всі для перорального застосування; у вигляді супозиторіїв або капсул для ректального застосування або у вигляді стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального (включаючи внутрішньовенне або підшкірне) застосування. Такі фармацевтичні композиції і їх одиничні дозовані форми можуть містити загальновідомі або нові інгредієнти у звичайних або спеціальних пропорціях, з додатковими активними сполуками або без таких, і такі одиничні дозовані форми можуть містити будь-яку відповідну ефективну кількість активного інгредієнта, відповідну передбачуваному для прийому діапазону денних доз. Таким чином, відповідними типовими одиничними дозованими формами є таблетки, що містять від двадцяти (20) до ста (100) міліграмів активного інгредієнта, або, більш широко, від десяти (10) до двохсот п'ятдесяти (250) міліграмів в таблетці.

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

Завдяки високій мірі своєї активності і низькій токсичності, що представляють разом найбільш сприятливий терапевтичний показник, активні речовини даного винаходу можна вводити суб'єкту, наприклад, в організм потребуючої цього тварини (включаючи людину) для лікування, полегшення або зниження інтенсивності, тимчасового полегшення або ліквідації показання або стану, сприйнятливо до них, або типового показання або стану, вказаного де-небудь далі в даній заявці, переважно конкурентно, одночасно або разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів, носіїв або розріджувачів, особливо і переважно у вигляді їх фармацевтичної композиції перорально, ректально або парентерально (включаючи внутрішньовенний і підшкірний способи), або в деяких випадках навіть місцево при ефективній кількості. Відповідні діапазони доз становлять 1-1000мг в день, переважно 10-500мг в день, і особливо 50-500 мг в день в залежності, як правило, від точного способу введення, форми введення, показання, на яке направлено введення, суб'єкта, що бере участь, масу тіла суб'єкта, що бере участь, і переваг і досвіду лікуючого лікаря або ветеринара.

ПРИКЛАДИ ТИПОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ

За допомогою розчинників, що звичайно використовуються, допоміжних агентів і носіїв продукти реакцій можна переробити в таблетки, таблетки з покриттям, капсули, розчини для крапельниць, супозиторії, препарати для ін'єкцій і вливань і подібне, і можна застосовувати терапевтично пероральним, ректальним, парентеральним та іншими способами. Типові фармацевтичні композиції на-

ведені далі.

(а) Таблетки, відповідні для перорального введення, які містять активний інгредієнт, можна одержати звичайними методиками таблетування.

(b) Для супозиторіїв можна використати будь-яку звичайну основу супозиторіїв для включення в неї активного інгредієнта за звичайною методикою, таку як поліетиленгліколь, який є твердим при нормальній кімнатній температурі, але плавиться при температурі тіла або близько неї.

(с) Для розчинів для парентерального (включаючи внутрішньовенне і підшкірне) введення застосовують активний інгредієнт разом зі звичайними інгредієнтами у звичайних кількостях, такими як, наприклад, хлорид натрію і двічі дистильована вода, скільки потрібно, згідно із звичайною методикою, такою як фільтрування, асептичне заповнення ампул або пляшок для внутрішньовенних крапельниць, і обробка в автоклаві для стерильності.

Інші відповідні фармацевтичні композиції будуть безпосередньо ясні для фахівців в даній області.

Наступні приклади також дані тільки для ілюстрації і не є обмежувальними.

ПРИКЛАД 18

Препарат для таблеток

Відповідним препаратом для таблетки, що містить 10мг активного інгредієнта, є наступний:

	мг
Активний інгредієнт	10
Лактоза	63
Мікрокристалічна целюлоза	21
Тальк	4
Стеарат магнію	1
Колоїдний діоксид кремнію	1

ПРИКЛАД 19

Препарат для таблеток

Іншим відповідним препаратом для таблетки, що містить 100мг активного інгредієнта, є наступний:

	мг
Активний інгредієнт	100
Картопляний крохмаль	20
Полівінілпіролідон	10
Покрита плівкою і забарвлена	
Матеріал покриваючої плівки складається з:	
Лактоза	100
Мікрокристалічна целюлоза	80
Желатин	10
Полівінілпіролідон зшитий	10
Тальк	10
Стеарат магнію	2
Колоїдний діоксид кремнію	3
Кольорові пігменти	5

ПРИКЛАД 20

Препарат для капсул

Відповідним препаратом для капсули, що містить 50мг активного інгредієнта, є наступний:

	мг
Активний інгредієнт	50
Кукурудзяний крохмаль	20
Двохосновний фосфат кальцію	50
Тальк	2
Колоїдний діоксид кремнію	2
Заповнюють желатинову капсулу.	

ПРИКЛАД 21

Розчин для ін'єкцій
Відповідним препаратом для розчину для ін'єкцій, що містить один процент активного інгредієнта, є наступний:

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

ПРИКЛАД 22

Рідкий препарат для перорального прийому
Відповідним препаратом для 1л рідкої суміші, що містить 2мг активного інгредієнта в одному мл суміші, є наступний:

Активний інгредієнт	г
Сахароза	250
Глюкоза	300
Сорбіт	150
Апельсиновий ароматизатор	10
Барвник Sunset yellow	

Очищена вода до загального об'єму 1000мл

ПРИКЛАД 23

Рідкий препарат для перорального прийому
Іншим відповідним препаратом для 1л рідкої суміші, що містить 20мг активного інгредієнта в одному мл суміші, є наступний:

Активний інгредієнт	г
Трагакант	20,00
Гліцерин	7,00
Сахароза	50,00
Метилпарабен	400,00
Пропілпарабен	0,50
Чорносморидиновий ароматизатор	0,05
Розчинний червоний барвник	10,00
Очищена вода до загального об'єму	0,02
ПРИКЛАД 24	1000мл

Рідкий препарат для перорального прийому
Іншим відповідним препаратом для 1л рідкої суміші, що містить 2мг активного інгредієнта в одному мл суміші, є наступний:

Активний інгредієнт	г
Сахароза	2
Настій шкірки гірког апельсина	400
Настій шкірки солодкого апельсина	20
Очищена вода до загального об'єму	15
ПРИКЛАД 25	1000мл

Аерозольний препарат 180г аерозольного розчину містить:

Активний інгредієнт	г
Олеїнова кислота	10
Етанол	5
Очищена вода	81
Тетрафторетан	9
Алюмінієві балончики для аерозолю заповнюють 15мл даного розчину, закривають дозувальним клапаном, створюють тиск 3,0бар.	75

ПРИКЛАД 26

TDS-препарат
100г розчину містять:

Активний інгредієнт	г
Етанол	10,0
Пропіленгліколь	57,5
	7,5

Диметилсульфоксид	5,0
Гідроксietилцелюлоза	0,4
Очищена вода	19,6

1,8мл даного розчину вміщують на тканину, покриту липкою підкладкою з фольги. Систему закривають захисною прокладкою, яку видаляють перед застосуванням.

ПРИКЛАД 27

Препарат у вигляді наночастинок 10г полібутилціаноакрилатних наночастинок містять:

Активний інгредієнт	г
Полоксамер	1,00
Бутилціаноакрилат	0,10
Маніт	8,75
Хлорид натрію	0,10
	0,05

Полібутилціаноакрилатні наночастинок одержують полімеризацією емульсії в суміші вода/0,1н. HCl/етанол як полімеризаційному середовищі. На закінчення наночастинок в суспензії ліофілізують у вакуумі.

ФАРМАКОЛОГІЯ - КОРОТКИЙ ВИКЛАД

Активні речовини даного винаходу, їх фармацевтичні композиції і способи лікування з їх допомогою відрізняються унікальними перевагами і неочевидними властивостями, роблячи заявлений в даному описі матеріал, "що розглядається загально", неочевидним. Дані сполуки і їх фармацевтичні композиції демонструють в стандартних загальноприйнятих методиках дослідження, які заслуговують на довіру, наступні властивості і характеристики, що оцінюються:

Вони є системноактивними, неконкурентними антагоністами рецепторів NMDA з швидкими кінетиками блокування/розблокування і сильною залежністю від напруження і, отже, застосовні при лікуванні, припиненні, полегшенні, ослабленні або зменшенні інтенсивності сприйнятливих станів шляхом застосування або введення тварині-носієві з метою лікування широкого діапазону порушень ЦНС, які включають розлади глутаматергічної передачі.

Дані сполуки також є системноактивними, неконкурентними антагоністами рецепторів 5-HT₃ і нейронних нікотинних рецепторів і, отже, застосовні при лікуванні, припиненні, полегшенні, ослабленні або зменшенні інтенсивності сприйнятливих станів шляхом нанесення або введення тварині-носієві з метою лікування широкого діапазону порушень ЦНС, які включають розлади серотонінергічної або нікотинної передачі.

Методи

Дослідження зв'язування рецепторів

Самців щурів Sprague-Dawley (200-250г) обезголовлюють і швидко видаляють мозок. Кору висікають і гомогенізують в 20 об'ємах охолодженої на льоду 0,32М сахарози, використовуючи скляно-тефлоновий гомогенізатор. Гомогенат центрифугують при 1000хg протягом 10хв. Осад відкидають і супернатант центрифугують при 20000хg протягом 20хв. Одержаний осад повторно суспендують в 20 об'ємах дистильованої води і центрифугують протягом 20хв. при 8000хg. Потім супернатант і лейкоцитну плівку центрифугують при 48000хg протягом 20хв. в присутності 50мМ Трис-HCl, pH8,0. Потім осад повторно суспендують і

центрифугують два-три рази при 48000хg протягом 20хв. в присутності 50мМ Трис-НСІ, рН8,0. Всі стадії центрифугування проводять при 4°C. Після повторного суспендування в 5 об'ємах 50мМ Трис-НСІ, рН8,0, мембранну суспензію швидко заморожують при -80°C.

У день дослідження мембрани розморожують і промивають чотири рази при повторному суспендуванні в 50мМ Трис-НСІ, рН8,0, і центрифугуванні при 48000хg протягом 20хв. і остаточно знов суспендують в 50мМ Трис-НСІ, рН7,4. Визначають кількість білка в кінцевому мембранному препараті (250-500мкг/мл) згідно зі способом Лоурі та інш. (1951). Інкубацію починають при додаванні [³H]-(+)-МК-801 (23,9кюри/ммоль, 5нМ, Dupont NEN) в пробірки з гліцином (10мкМ), глутаматом (10мкМ) і 125-250мкг білка (загальний об'єм 0,5мл) і різними концентраціями агентів, що досліджуються (10 концентрацій, кожна дубльована). Інкубацію проводять при кімнатній температурі протягом 120хв. (досягають рівноваги при умовах, що використовуються). Неспецифічне зв'язування визначають шляхом додавання неміченого (+)-МК-801 (10мкМ). Інкубацію завершують, застосовуючи фільтрувальну систему Millipore. Зразки двічі ополіскують 4мл дослідницького буфера, охолодженого на льоду, на фільтрах зі скловолонна (Schleicher & Schuell) в постійному вакуумі. Після відділення і споліскування фільтри вміщують в сцинтиляційну рідину (5мл, Ultima Gold) і визначають радіоактивність, затриману на фільтрах, за допомогою звичайного рідинного сцинтиляційного лічильника (Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser). Kd [³H]-(+)-МК-801 для 4,6нМ визначають аналізом за Скретчардом і використовують згідно із співвідношенням Чена-Прусова для розрахунку спорідненості замінюючих речовин як величини Kd. Більшість антагоністів тестують в 3-7 окремих експериментах.

Експресія підтипу рецепторів NMDA і нейронних нікотинових рецепторів в овоцитах *Xenopus*

Зрілим жіночим особинам *Xenopus laevis* проводять анестезію в 0,2% трикаїні на льоду протягом 15хв. до оперативного втручання. Овоцити видаляють та інкубують в 2мг/мл колагеназі (тип II) в овоцитному розчині Рінгера, що не містить Ca²⁺ (82,5мМ, NaCl, 2мМ KCl, 2мМ MgCl₂, 5мМ HEPES, рН7,5), протягом 30хв. при кімнатній температурі і ретельно промивають OR-2 (100мМ NaCl, 2мМ KCl, 1мМ MgCl₂, 2мМ CaCl₂, 5мМ HEPES, рН7,5). Шар фолікулярних клітин, що залишився, видаляють вручну за допомогою загостреного пінцета і зберігають овоцити в OR-2. РНК розчиняють в DEPC-обробленій стерильній дистильованій воді. РНК для підоддиниці NMDA NR1a змішують у співвідношенні 1:1 з РНК для підоддиниці NMDA NR2A. Аналогічно РНК нейронного нікотинового α4 змішують у співвідношенні 1:1 з РНК для підоддиниці β2. Від п'яти до ста нанолітрів кожної суміші РНК вводять в цитоплазму овоцитів, застосовуючи нанолітровий інжектор (World Precision Instruments). Овоцити інкубують при 19°C в OR-2 протягом наступних 3-6 днів.

Одержують електрофізіологічні відгуки, застосовуючи стандартний двохелектродний метод напруження-блокування (підсилювач GeneClamp

500), протягом 2-6 днів після ін'єкції. Електроди мають опір між 0,2 і 0,4МОм і заповнені 3М KCl. Реєстрацію виготовляють у виготовленій на замовлення камері з 2-3-секундними часами обміну. Розчин для бані готують без Ca²⁺, уникаючи Ca²⁺ індукованих Cl⁻-струмів (100мМ NaCl, 2мМ KCl, 5мМ HEPES, 2мМ BaCl₂, рН7,35). Рецептори NMDA активують вручну, застосовуючи спільно 1мМ глутамат і 10мкМ гліцин протягом 30-40сек. кожні 2-3хв. в овоцитах, блоковані при -70мВ. Нейронні нікотинові рецептори активують, застосовуючи 100мкМ ацетилхолін протягом 20-30сек. кожні 2-3хв. на овоцитах, блоковані при -70мВ. Після одержання стабільних контрольних відгуків одержують повні криві концентрацію-відгук з антагоністами шляхом попередньої інкубації 6-7 різних концентрацій з інтервалами log 3.

Тільки результати від стабільних клітин прийнятні для включення у фінальне дослідження, а саме, що показують, щонайменше, 50% відновлення реакцій на NMDA після видалення антагоніста, що досліджується. Незважаючи на це, відновлення від дії ліків не завжди становить 100% через незначне загасання або розгін в деяких клітинах. Даний ефект, якщо такий присутній, завжди компенсують, закладаючи у вихідний % антагонізму при кожній концентрації для контролю і відновлення і допускаючи лінійний часовий перебіг для даного загасання. Всі антагоністи оцінюють в стійкому стані блокади при 6-7 концентраціях, щонайменше, на 4 клітинах. Рівноважної блокади досягають в межах застосування 1-3 агоністів в залежності від концентрації антагоністів.

Кінетичні експерименти проводять, застосовуючи різні концентрації ненасичених аміноалкілциклогексанів (звичайно 5 концентрацій по схемі дозування log 3) протягом 10-20сек. при постійній присутності глутамату (100мкМ) і гліцину (10мкМ) протягом 90-180сек. в овоцитах *Xenopus*, експресуючих рецептори NR1a/2A. Перфузійна система, що застосовується для даних експериментів, являє собою модифіковану овоцитну карусельну систему, яка дозволяє швидке вливання і вимивання агоніста і антагоніста з періодами заміни менше однієї секунди. Експонентні залежності одержують, використовуючи програму TIDA для Windows, і більшість відгуків добре описуються простою експонентною залежністю. Таку ж систему застосовують для одержання залежності блокади від напруження, але розчин в бані містить флуфенамову кислоту (100мкМ) для блокування ендогенних активованих напруженням і Ca²⁺-активованих Cl⁻-струмів. Також Ba²⁺ (2мМ) замінюють низькими концентраціями Ca²⁺ (0,2мМ). Після рівноважної блокади при високих концентраціях антагоніста (звичайно 10-кратних величинах IC₅₀) одержують п'ять нахилів від -70мВ до +30мВ за дві сек. Аналогічні нахили одержують для розчинів в бані і для глутамату без антагоніста, до застосування антагоніста і після відновлення відгуків. Витоки за відсутності глутамату віднімають з кривих для глутамату і глутамату плюс антагоніст. Потім визначають залежність від напруження, порівнюючи криві для глутамату і глутамату плюс антагоніст.

Блокування рецепторів для NMDA і нікотину

Гіпокампи одержують з ембріонів щурів (E20 і E21) і переносять в розчин солі з буфером Хенка, що не містить кальцію і магнію (Gibco), на льоду. Клітини роз'єднують механічно в суміші 0,05% ДНКазу/0,3% овомукоїд (Sigma) після 8-хвилинної попередньої інкубації з сумішшю 0,66% трипсину/0,1% ДНКазу (Sigma). Потім роз'єднані клітини центрифугують при 18хг протягом 10хв., повторно суспендують в мінімальному підтримуючому середовищі (Gibco) і висівають з щільністю 150000клітин•см⁻² в пластикові чашки Петрі (Falcon) із заздалегідь нанесеним полі-L-лізином (Sigma). Клітини забезпечують мінімальним підтримуючим середовищем з буфером NaHCO₃/HEPES з додаванням 5% плідної телячої сироватки і 5% кінської сироватки (Gibco) та інкубують при 37°C, 5% CO₂ і 95% вологості. Середовище повністю змінюють після інгібування гліального мітозу, що продовжується, за допомогою цитозин-D-арабінофуранозиду (20M Sigma) приблизно через 7 днів *in vitro*. Після цього середовище замінюють частково двічі на тиждень.

Реєстрацію блокування рецепторів проводять від даних нейронів за допомогою полірованих скляних електродів (4-6МОм) за способом моделі цілої клітини при кімнатній температурі (20-22°C) за допомогою підсилювача EPC-7 (List). Речовини, що досліджуються, застосовують перемиканням каналів зробленої на замовлення швидкої суперфузійної системи із звичайним виходом (час обміну 10-20мсек.). Складові частини внутрішньоклітинного розчину наступні (мМ): CsCl (120), TEACl (20), EGTA (10), MgCl₂ (1), CaCl₂ (0,2), глюкоза (10), АТФ (2), цАМФ (0,25); рН доводять до 7,3 за допомогою CsOH або HCl. Позаклітинні розчини мають наступний основний склад (мМ): NaCl (140), KCl (3), CaCl₂ (0,2), глюкоза (10), HEPES (10), сахароза (4,5), тетродотоксин (TTX 3•10⁻⁴). У всіх розчинах присутній гліцин (1М) з концентрацією, достатньою, щоб викликати приблизно 80-85% активацію рецепторів гліцину. Тільки результати від стабільних клітин прийнятні для включення у фінальне дослідження, а саме, відповідні відновленню відгуків на NMDA, при їх, щонайменше, 75% депресії антагоністами, що досліджуються.

Блокування рецепторів для 5-HT₃

Клітини N1E-115 придбавають з Європейської колекції клітинних культур (ECACC, Salisbury, UK) і зберігають при -80°C до подальшого використання. Клітини висівають з щільністю 100000клітин•см⁻² у пластикові чашки Петрі (Falcon) і забезпечують мінімальним підтримуючим середовищем (MEM) з буфером NaHCO₃/HEPES з додаванням 15% плідної телячої сироватки (Gibco) та інкубують при 37°C, 5% CO₂ і 95% вологості. Середовище повністю змінюють щодня. Раз в три дні клітини пересівають в свіжі чашки Петрі після обробки сумішшю трипсину-ЕДТА (1% в PBS), повторного суспендування в MEM і центрифугування при 1000об./хв. протягом чотирьох хвилин.

Проводять реєстрацію блокування рецепторів при -70мВ від зібраних клітин, через 2-3 дні після посіву, за допомогою полірованих скляних електродів (2-6МОм) за способом цілої клітини при кімнатній температурі (20-22°C) за допомогою підси-

лювача EPC-7 (List). Складові частини внутрішньоклітинного розчину наступні (мМ): CsCl (130), HEPES (10), EGTA (10), MgCl₂ (2), CaCl₂ (2), K-АТФ (2), Трис-ГТФ (0,2), D-глюкоза (10); рН доводять до 7,3 за допомогою CsOH або HCl. Позаклітинні розчини мають наступний основний склад (мМ): NaCl (124), KCl (2,8), HEPES (10), рН7,3 регулюють за допомогою NaOH або HCl.

Після встановлення конфігурації цілої клітини збирають клітини зі скляної підкладки і вносять серотонін (10мкМ), мемантин і ненасичені аміноалкілциклогексанові похідні з різними концентраціями, застосовуючи пристрій для швидкої суперфузії. Для впливу на зібрані клітини розчином, що не містить або містить серотонін, застосовують керувану п'єзоперетворювачем двоциліндрову піпетку. Двосекундний імпульс серотоніну надходить кожні 60сек. Передбачувані антагоністи розчиняють в двічі дистильованій воді і розбавляють розчином з бані до необхідної концентрації. Тільки результати від стабільних клітин прийнятні для включення у фінальне дослідження, а саме, що демонструють, щонайменше, 50% відновлення відгуків на серотонін після видалення сполук. Незважаючи на це, відновлення від дії інших ліків не завжди становить 100% через загасання в деяких клітинах (<10% за 10 хвилин). Даний ефект, якщо такий присутній, завжди компенсують, закладаючи у вихідний % антагонізму при кожній концентрації для контролю і відновлення і допускаючи лінійний часовий перебіг для даного загасання. Всі антагоністи оцінюють в стійкому стані блокади при 3-6 концентраціях, щонайменше, на п'яти клітинах. Рівноважної блокади досягають в рамках застосування 2-5 агоністів в залежності від концентрації антагоніста.

In vivo

Антиконвульсивна дія

Для досліджень максимального електрошоку (MES) і рухової недостатності використовують самиць мишей NMR (18-28г), вміщених по 5 в клітку. Всіх тварин утримують без обмеження води і їжі з 12-годинним циклом світло-темрява (світло після 6год. ранку) і регульованій температурі (20±0,5°C). Всі експерименти проводять між 10год. ранку і 5год. вечора. Агенти, що досліджуються, вводять внутрішньоочеревинно за 30хв. до індукції конвульсій, якщо не указано іншого (див. нижче). Всі сполуки розчиняють в 0,9% фізіологічному розчині.

MES-тест проводять разом з дослідженнями міорелаксантації дії (рефлекс витягнення) і рухової координації (обертний стрижень). Для дослідження рефлексу витягнення мишей вміщують разом з передніми лапами на горизонтальний стрижень і вимагають вмістити всі 4 лапи на дріт за 10сек. Для дослідження атаксії (рухової координації) мишей вміщують на обертний стрижень, який прискорюється, і вимагають залишатись на стрижні протягом 1хв. Тільки миші, що не досягають критеріїв у всіх трьох повтореннях кожного дослідження, вважаються такими, що продемонстрували міорелаксацію або атаксію, відповідно. Після даних досліджень проводять MES (100Гц, тривалість шоку 0,5сек., інтенсивність шоку 50мА, тривалість імпульсу 0,9мсек., Ugo Basil), здійснюваний за допомогою рогікових електродів. Відмічають наявність тонічних судом (тонічне витягнення задніх лап з

мінімальним кутом відносно тіла 90°). Метою є одержання ЕД₅₀ для всіх параметрів (антиконвульсивна дія і рухові побічні ефекти), що відмічаються при застосуванні тесту Літчфілда-Вілкоксона для кількісних величин відгуків на дозу. Результат ділення ЕД₅₀ для побічних ефектів (атаксія або міорелаксація) на ЕД₅₀ для антагонізму електрошокових конвульсій використовують як терапевтичний індекс (ТІ).

Статистичний аналіз

IC₅₀ в дослідженнях блокування рецепторів і зв'язування розраховують згідно з чотирьохпараметровим логістичним рівнянням, використовуючи комп'ютерну програму Grafit (Erithacus Software, England). Потім визначають значення Кі для досліджень зв'язування по Чену-Прусову. Представлені величини зв'язування є середніми значеннями ± середньоквадратичне відхилення з 3-5 визначень (кожне проводять двічі).

У кожному з in vivo тестів досліджують 4-7 доз антагоністів (5-8 тварин на дозу), допускаючи розрахунок ЕД₅₀, що оцінюються, згідно з прямим аналізом (Litchfield і Wilcoxon) з корекцією для 0-100% ефектів. ЕД₅₀ представлені з 95% довірчим інтервалом (CL). Для порівняння in vitro ефективності і in vivo антиконвульсивної дії застосовують кореляційний аналіз по Пірсону (Pearson product moment correlation analysis) (Sigma Stat, Jandel Scientific).

РЕЗУЛЬТАТИ

MRZ-номери

MRZ-номери використовують для представлення хімічних назв. MRZ-номери і відповідні хімічні назви представлені у "списку MRZ".

СПИСОК MRZ

MRZ	Хімічна назва
2/657	Гідрохлорид 1-аміно-2,4,4,6,6-пентаметилциклогекс-2-ену
2/749	1-(1-аміноетил)-3,3,5,5-тетраметилциклогексен
2/759	1-етеніл-3,3,5,5-тетраметилциклогексиламін
2/1005	1-аміно-3,3,5,5-тетраметил-1-циклогексен
2/1021	2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)етанамін
2/1023	1-аміно-3,3,5-триметил-2-циклогексен
2002	1,3,5,5-тетраметил-2-циклогексен-1-амін
2005	1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексанамін
2006	1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанамін
2008	1-(3,3-діетил-5,5-диметилциклогексиліден)-2-пропанамін
2009	Цис-3-вініл-1,3,транс-5-триметилциклогексиламін
2010	2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметил-1-циклогексен-1-іл)-2-пропанамін
2013	1-(1-аліл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піперидин
2014	2-(1-вініл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил-1)етиламін
2015	1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(3-метил-2-бутеніл)циклогексил]піперидин
2016	1-[3,3,5,5-тетраметил-1-(2-пропініл)циклогексил]піперидин
2017	2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-4-пентениламін
2018	3-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанамін
2019	2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)-2-пропанамін
2020	2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексиліден)пропанамін
2021	N-метил-1-етеніл-3,3,5,5-тетраметилциклогексиламін
2026	N-аліл-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексанамін

Зв'язування МК-80

Всі сполуки заміщують [³H]-(+)-МК-801 зі значеннями Кі від 1 до 83мкМ (дивись таблицю 1).

Таблиця 1

MRZ	Група	[³ H]-(+)-МК-801 Кі	Середньоквадратичне відхилення	n	NMDA IC ₅₀ (мкМ)	Середньоквадратичне відхилення	N
2/657	Етиленове кільце	13,43	1,15	3			
2/749	Етиленове кільце	10,76	1,49	3			
2/759	Етилен	1,18	0,20	6	3,28	0,60	6
2/1005	Етиленове кільце	13,63	1,43	4			
2/1021	Етилен	2,15	0,32	6	0,33	0,05	6
1023	Етиленове кільце	49,60	8,09	6			
2000	Нерамексан сульфат	1,68	0,00	3			
2002	Етиленове кільце	5,70	0,48	3			
2005	Етилен	9,35	0,12	3	12,60	5,68	6
2006	Етилен	10,06	0,40	3			
2008	Етилен	8,07	0,57	3	2,74	0,22	6
2009	Етилен	22,32	0,88	3	58,17	8,87	6
2013	Етилен	49,21	11,73	3			
2014	Етилен	3,12	0,67	3	0,10	0,01	6
2015	Етилен	83,04	30,98	3			
2016	Етилен	42,22	13,60	3	71,17	14,66	6
2017	Етилен	6,79	0,51	3	1Д9	0,16	6
2018	Етилен	20,18	2,80	3	37,06	13,37	6
2019	Етилен	73,06	8,67	3			
2020	Етилен	7,45	0,69	3			
2021	Етилен	6,54	0,72	3	12,73	0,50	6
2010	Етиленове кільце	44,88	13,91	3			
2026	Етилен				29,56	1,64	6

Результати для типових сполук наведені на Фіг.1.

ЕКСПРЕСІЯ ПІДТИПУ РЕЦЕПТОРІВ NMDA В ОВОЦИТАХ ХЕНОРУС

Блокаду рецепторів NMDA за допомогою MRZ 2/759 визначають, застосовуючи різні концентрації (від 0,1 до 100мкМ при схемі дозування log 3) протягом 10 секунд, при постійній присутності глутамату (100мкМ) і гліцину (10мкМ), при -70мВ протягом 100 секунд в овоцитах Хенорус, які експресують рецептори NR1a/2A (Фіг.2, ліва). Ефективність MRZ 2/759 ($IC_{50}=1,99\text{мкМ}$, Hill 0,75) визначають, складаючи графік процента блокади відносно концентрації антагоніста і потім оптимізуючи криву відповідно до логістичного рівняння (Фіг.2, права).

Фіксація бляшок

Відгуки внутрішніх струмів свіжороз'єднаних нейронів гіпокампу в стійкому стані на NMDA (200М з гліцином 1М при -70мВ) піддають антагоністичному впливу MRZ 2/759. Піки і струми в стійкому стані схильні до впливу в однаковій мірі, що робить малоімовірним опосередкування їх ефектів на сайті гліцину. Сильну підтримку неконкурентної природи даного антагонізму забезпечує ясна залежність його блокади від застосування і напруги. Див. Фіг.3.

In vivo

Антиконвульсивна дія

Результати MES і міорелаксаційної дії представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

MRZ	MES ED ₅₀	MES CL	Міорелаксація ED ₅₀	Міорелаксація CL	Атаксія ED ₅₀	Атаксія CL	Міорелаксація TI	Атаксія TI
2/657	>30		>30		>30			
2/749	26,58	20,7-34,1	38,64	28,6-52,1	37,14	30,0-46,0	1,5	1,4
2/759	14,84	9,6-23,1	12,76	10,3-15,9	15,00	11,4-19,8	0,9	1,0
2/1005	20,48	9,6-43,9	35,66	26,1-48,7	26,83	16,1-44,8	1,7	1,3
2/1021	29,46	17,8-48,9	16,50	10,9-25,0	23,09	15,2-35,0	0,6	0,8
2/1023	>50		>50		>50			
2002	26,14	21,0-32,5	33,96	27,1-42,6	52,98	27,8-100,8	1,3	2,0
2005	37,34	33,9-41,1	39,75	32,6-48,4	49,34	37,2-65,5	1,1	1,3
2006	57,02	31,4-103,4	44,62	39,4-50,5	40,88	31,4-58,9	0,8	0,7
2008								
2009	>50		>50		>50			
2010	>50		>50		>50			
2013	>50		>50		>50			
2014	47,82	21,5-106,5	13,95	6,3-31,1	25,83	18,3-36,4	0,3	0,5
2015	>50		>50		>50			
2016	>50		>50		>50			
2017	36,88	29,1-46,7	35,63	30,0-42,3	33,72	25,0-45,4	1,0	0,9
2018	78,54	35,0-176,3	29,43	23,4-37,0	26,70	19,2-37,0	0,4	0,3
2019	>50		>50		>50			
2020	26,06	20,4-33,3	34,46	29,1-40,8	27,57	18,7-40,7	1,3	1,1
2021	13,58	21,5-20,7	21,42	18,0-25,4	24,68	20,1-30,2	1,6	1,8
2023	>30		>30		>30			
2026	25,38	21,1-30,5	26,67	23,2-30,7	37,64	21,8-65,1	1,1	1,5

На закінчення, з попереднього ясно, що даний винахід стосується нових, корисних і несподіваних застосувань і використань сполук даного винаходу, які згідно з даним винаходом містять активний агент, а також їх нових фармацевтичних композицій і способів їх одержання і лікування з їх використанням, всі вони володіють характеристиками і перевагами, детальніше перерахованими вище.

Як очевидно з наведеного тексту, висока міра активності активного агента даного винаходу і його композицій є показником застосовності для людей, а також нижчих тварин на основі його корисної активності. Однак клінічна оцінка для людей не завершена. Безсумнівно, зрозуміло, що розподіл або продаж будь-якої сполуки або композиції, що підпадає під область даного винаходу, для застосування людьми звичайно буде оснований на попередньому схваленні урядових органів, таких як U.S. Federal Food and Drug Administration, які відповідають за це і уповноважені ухвалювати рішення з таких питань.

Висновки

Дані ненасичені 1-аміноалкілциклогексани являють собою новий клас системноактивних неконкурентних антагоністів рецепторів NMDA з швидкими кінетиками блокування/розблокування і сильною залежністю від напруження. З точки зору їх помірної ефективності і пов'язаних з цим швидких кінетик вони будуть корисними терапевтичними агентами в широкому діапазоні порушень ЦНС, які включають розлади глутаматергічної передачі.

Таким чином, дані сполуки знаходять застосування при лікуванні наступних порушень організму тварини, особливо людини. 1. Екситотоксичність, така як ішемія при ударі, травма, гіпоксія, гіпоглікемія, глаукома і печінкова енцефалопатія. 2. Хронічні нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, судинна деменція, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, множинний склероз, бічний аміотрофічний склероз, СНІД-нейродегенерація, оливопонтоцеребелярна атрофія, синдром Туретта, рухове нейронне захворювання, мітохондріальна дисфункція, синдром Кор-

сакова і хвороба Крейтцфельда-Якоба. 3. Інші порушення, що відносяться до тривалих пластичних змін в центральній нервовій системі, вибрані з хронічного болю, лікарської переносимості, залежності і адикції (наприклад, опіоїдної, кокаїнової, бензодіазепінової, нікотинової і алкогольної). 4. Епілепсія, пізня дискінезія, шизофренія, стан тривоги, депресія, гострий біль, еластичність і відчуття шуму у вухах.

Крім того, виявлено, що дані сполуки є також антагоністами нейронних нікотинових рецепторів і рецепторів 5-HT₃. Таким чином, сполуки даного винаходу знаходять застосування при лікуванні порушень в організмі тварини, особливо людини, при опосередкованих нікотиновими і 5-HT₃ рецепторами показаннях для симптоматичних і нейрозахисних цілей (наприклад, для лікування блювоти, зловживання нікотинном, шизофренії, мозочкового тремору, слизового коліту, мігрені, депресивних порушень, когнітивних порушень, психозу, пов'язаного з лікуванням хвороби Паркінсона, і порушень апетиту).

Крім того, як вже встановлено, завдяки своєму амінному заміснику, щонайменше, частково, сполуки даного винаходу також ефективні при показаннях, не пов'язаних з вказаним вище механізмом дії, демонструючи імуномодуляторну активність, антималярійну і антирипаносомальну ефективність, активність проти вірусу Вогна, проти вірусу герпеса і проти вірусу гепатиту С.

Спосіб лікування організму тварини сполукою даного винаходу з метою інгібування розвитку або полегшення вибраного в ньому нездужання являє собою, як встановлено раніше, будь-який звичайно прийнятний фармацевтичний спосіб, що застосовує вибране дозування, яке є ефективним при полегшенні конкретного нездужання, яке потрібно полегшити.

Застосування сполук даного винаходу у виробництві лікарського препарату для лікування тварини з метою інгібування розвитку або полегшення вибраного нездужання або станів, зокрема, нездужання або станів, сприйнятливих до лікування антагоністом рецепторів NMDA, антагоністом нейронних нікотинових рецепторів, антагоністом 5-HT₃ або сполукою, що демонструє імуномодуляторну активність, антималярійну і антирипаносомальну ефективність, активність проти вірусу Вогна, проти вірусу герпеса і проти вірусу гепатиту С, здійснюють звичайним способом, що включає стадію змішування ефективною кількістю сполуки даного винаходу з фармацевтично прийнятним розріджувачем, наповнювачем або носієм, і спосіб лікування, фармацевтичні композиції і застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського препарату.

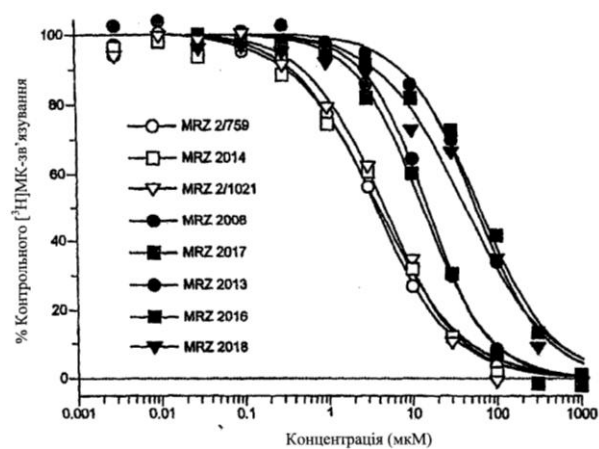
Типові фармацевтичні композиції, одержані змішуванням активного інгредієнта з відповідним фармацевтично прийнятним наповнювачем, розріджувачем або носієм, включають таблетки, капсули, розчини для ін'єкцій, рідкі препарати для перорального застосування, аерозольні препарати, TDS-препарати і препарати у вигляді наночас-

тинок, забезпечуючи, таким чином, лікарські препарати для перорального прийому, введення шляхом ін'єкції або шкірного застосування згідно зі сказаним вище.

Зрозуміло, що даний винахід не обмежений показаними і описаними точними подробицями операцій або точними композиціями, способами, методиками або варіантами, оскільки фахівцеві в даній області ясні очевидні модифікації і еквіваленти, і, отже, даний винахід обмежений тільки всією областю, яку можна юридично привести у відповідність з прикладеною формулою винаходу.

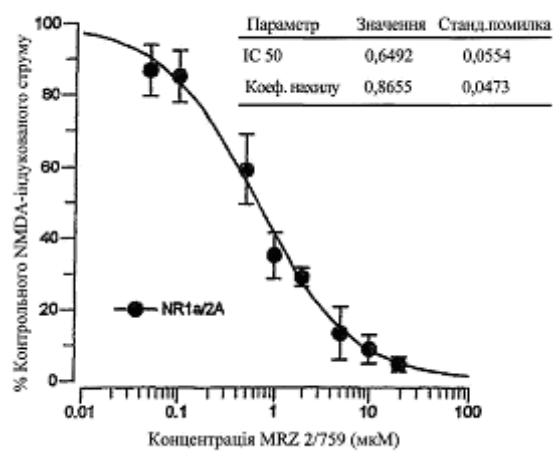
Посилання

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. N.F. Firrell, P.W. Hickmott. (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.D. van Osselaer, F.C. Anderweireldt. (1978) Bull. Soc. Chim. Belg. 87:771-782.
6. B.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. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima. (1989) Tetrahedron 45:(2) 349-362.
9. B.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. (1981) 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.

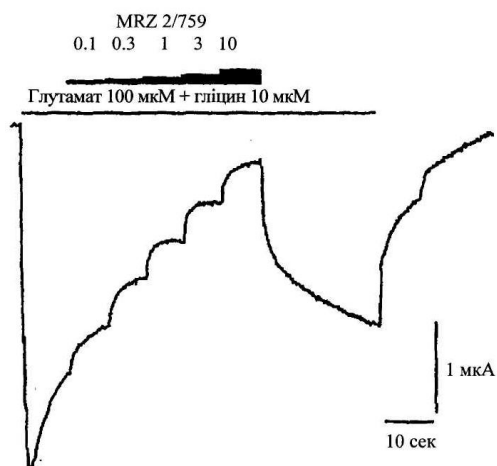


Фіг. 1
MRZ 2/759 на рецепторах NR1a/2A, які експресуються в овочитах Xenopus

MRZ 2/759 гіпокамп – фіксація бляшок



Фіг. 3



Фіг. 2

