



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57013 (13) C2

(51) 7 C07C257/18, C07D211/06

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

(54) ПОХІДНІ ФЕНІЛАМІДИНУ

1

2

(21) 98073741

(22) 11 12 1996

(24) 16 06 2003

(86) PCT/EP96/05529, 11 12 1996

(31) 195 46 452 4

(32) 13 12 1995

(33) DE

(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

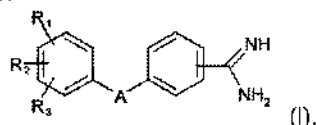
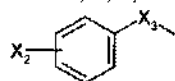
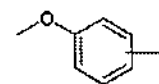
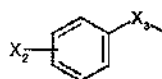
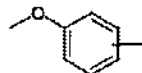
(72) Андерскевітц Ральф, DE, Шромм Курт, DE,
Рент Ернст-Отто, DE, Бірке Франц, DE, Йенне-
вайн Ханс, DE, Мід Крістофер, DE, Дінг Андреас,
DE

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ КГ, DE

(56) US 5246965, A, 1993

WO, 93/16036, A, 1993

DE, 4309285, A, 1994

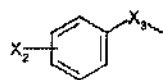
(57) 1 Похідні феніламідину загальної формули
(I)де А - $-O-C_mH_{2m}-X_1-$, при цьому m означає ціле
число 2, 3, 4, 5 або 6, абоX₁ - кисень абоX₂ - $-O-C_nH_{2n}-$, при цьому n означає ціле число 1
або 2,X₃ - $-C_nH_{2n}-O-$, при цьому n має вказане значення,R₁ - циклоалкіл з 5-7 атомами вуглецю, Ar₁,
CR₄R₅Ar₂, C(CH₃)₂R₆,R₂ - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
гідроксил, галоген, О-алкіл з 1-6 атомами вуглецю,R₃ - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
R₄ - алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил,
CH₂OH,R₅ - водень, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, триф-
торметил, абоR₄ і R₅ можуть разом утворювати алкілен з 4-6
атомами вуглецю,R₆ - CH₂OH, CONR₇R₈, CH₂NR₇R₈,R₇ - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, SO₂-
алкіл з 1-6 атомами вуглецю в алкілній частині,
SO₂-феніл,R₈ - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, або
R₇ і R₈ можуть разом утворювати алкілен з 4-6
атомами вуглецю,Ar₁ - незаміщений або, щонайменше, однократно
заміщений арильний залишок, при цьому виклю-
чені незаміщений фенільний залишок і фенільний
залишок одноразово заміщений залишком з групи,
що включає галоген, алкіл з 1-4 атомами вуглецю і
алкоксил з 1-4 атомами вуглецю,Ar₂ - незаміщений або, щонайменше, одноразово
заміщений арильний залишок,
за умови, що R₁ не означає зв'язаний через
алкілен з 1-4 атомами вуглецю незаміщений
фенільний залишок,
або їх кислотно-адитивні солі з фармакологічно
прийнятними кислотами2 Похідні феніламідину загальної формули (I) по
п 1, деА - $-O-C_mH_{2m}-X_1-$, при цьому m означає ціле число
2
абоX₁ -X₂ - $-O-C_nH_{2n}-$, при цьому n означає ціле число 1
або 2,X₃ - $-C_nH_{2n}-O-$, при цьому n має вказане значення,R₁ - циклоалкіл з 5-7 атомами вуглецю, Ar₁,
CR₄R₅Ar₂, C(CH₃)₂R₆,R₂ - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
гідроксил, О-алкіл з 1-6 атомами вуглецю,R₃ - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
R₄ - алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил,
CH₂OH,R₅ - водень, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, триф-
торметил, абоR₄ і R₅ можуть разом утворювати алкілен з 4-6
атомами вуглецю,R₆ - CH₂OH, CONR₇R₈, CH₂NR₇R₈,

(13) C2

(11) 57013

(19) UA

R_7 - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
 R_8 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, або
 R_7 і R_8 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,
 Ar_1 - незаміщений або, щонайменше, одноразово заміщений арильний залишок, при цьому виключені незаміщений фенільний залишок і фенільний залишок одноразово заміщений залишком з групи, що включає галоген, алкіл з 1-4 атомами вуглецю і алкоксил з 1-4 атомами вуглецю,
 Ar_2 - незаміщений або, щонайменше, одноразово заміщений арильний залишок,
за умови, що R_1 не означає зв'язаний через алкілен з 1-4 атомами вуглецю незаміщений фенільний залишок,
або їх кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами
3 Похідні феніламідину загальної формули (I) по п 1, де
А -



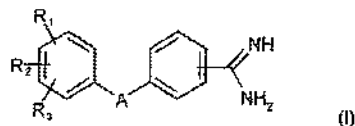
X_2 - $-O-CH_2-$,
 X_3 - $-CH_2-O-$,
 R_1 - циклоалкіл з 5-7 атомами вуглецю, Ar_1 ,
 $CR_4R_5Ar_2$, $C(CH_3)_2R_6$,
 R_2 - водень, гідроксил, О-алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
 R_3 -водень,

Винахід стосується нових похідних амідину, що мають біологічну активність, зокрема, винахід стосується похідних феніламідину

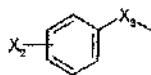
Відомі похідні феніламідину, які проявляють властивості антагоністів рецептора лейкотрієну B_4 (див заявку 10093/16036, кл C07C257/18, 19 08 1993р)

Задача даного винаходу полягає у розширенні арсеналу похідних феніламідину, які є високоактивними антагоністами рецептору лейкотрієну B_4

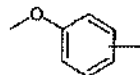
Поставлена задача вирішується похідними феніламідину загальної формули (I)



де
 A - $-O-C_mH_{2m}-X_1-$, при цьому m означає ціле число 2, 3, 4, 5 або 6, або



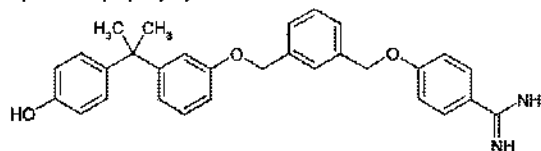
X_1 - кисень, або



X_2 - $-O-C_nH_{2n}-$, при цьому n означає ціле число 1 або 2,

X_3 - $-C_nH_{2n}-O-$, при цьому n має вказане значення,

R_4 - трифторметил, CH_2OH ,
 R_5 - водень, трифторметил, або
 R_4 і R_5 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,
 R_6 - CH_2OH , $CONR_7R_8$, $CH_2NR_7R_8$,
 R_7 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю,
 R_8 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, або
 R_7 і R_8 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,
 Ar_1 - арильний залишок, незаміщений або, щонайменше, одноразово або багаторазово заміщений гідроксильом або гідроксильом і алкілом з 1-6 атомами вуглецю,
 Ar_2 - арильний залишок, незаміщений або, щонайменше, одноразово або багаторазово заміщений гідроксильом або гідроксильом і алкілом з 1-6 атомами вуглецю,
або їх кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами
4 Похідне феніламідину загальної формули по п 1, що має формулу



або його кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами

R_1 - циклоалкіл з 5-7 атомами вуглецю, Ar_1 ,
 $CR_4R_5Ar_2$, $C(CH_3)_2R_6$,

R_2 - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, гідроксил, галоген, О-алкіл з 1-6 атомами вуглецю,

R_3 - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю,

R_4 - алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил, CH_2OH ,

R_5 - водень, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил, або

R_4 і R_5 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,

R_6 - CH_2OH , $CONR_7R_8$, $CH_2NR_7R_8$,

R_7 - водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, $8O_2$ -алкіл з 1-6 атомами вуглецю в алкільній частині, $8O_2$ -феніл,

R_8 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, або

R_7 і R_8 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,

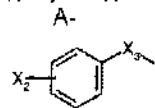
Ar_1 - незаміщений або, щонайменше, одноразово заміщений арильний залишок, при цьому виключені незаміщений фенільний залишок і фенільний залишок одноразово заміщений залишком з групи, що включає галоген, алкіл з 1-4 атомами вуглецю і алкоксил з 1-4 атомами вуглецю,

Ar_2 - незаміщений або, щонайменше, одноразово заміщений арильний залишок,

при умові, що R_1 не означає зв'язаний через алкілен з 1-4 атомами вуглецю незаміщений фенільний залишок, або їх кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами

У другу групу переважних похідних феніламі-

дину входять сполуки загальної формули (I), де



X_2 - $-O-CH_2-$,

X_3 - $-CH_2-O-$,

R_1 - циклоалкіл з 5-7 атомами вуглецю, Ar_1 , $CR_4R_5Ar_2$, $C(CH_3)_2R_6$,

R_2 - водень, гідроксил, О-алкіл з 1-6 атомами вуглецю,

R_3 - водень,

R_4 - трифторметил, CH_2OH ,

R_5 - водень, трифторметил, або

R_4 і R_5 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,

R_6 - CH_2OH , $CONR_7R_8$, $CH_2NR_7R_8$,

R_7 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю,

R_8 - водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, або

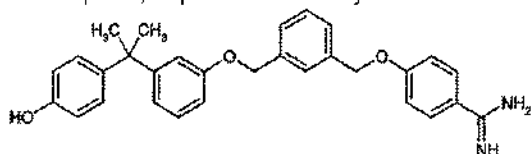
R_7 і R_8 можуть разом утворювати алкілен з 4-6 атомами вуглецю,

Ar_1 - арильний залишок, незаміщений або, щонайменше, одноразово або багаторазово заміщений гідроксильною або гідроксильною і алкілом з 1-6 атомами вуглецю,

Ar_2 - арильний залишок, незаміщений або, щонайменше, одноразово або багаторазово заміщений гідроксильною або гідроксильною і алкілом з 1-6 атомами вуглецю,

або їх кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами

Зокрема, переважною сполукою є



або її кислотно-адитивні солі з фармакологічно прийнятними кислотами. Якщо в конкретному випадку нічого іншого не зазначено, то загальні терміни мають такі значення

Алкіл із 1-4 атомами вуглецю, алкіл із 1-6 атомами вуглецю або ж алкіл із 1-8 атомами вуглецю взагалі є нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий залишок із 1-4 або 6 атомами вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома однаковими або різними атомами галогену, переважно фтору. В якості прикладів можна назвати такі вуглеводневі залишки: метил, етил, пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-2-метилпропіл. Кращими є - якщо нічого іншого не зазначено - залишки нижчих алкілів із 1-4 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-

метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил

Арилом, у загальному випадку, є ароматичний залишок з 6-10 атомами вуглецю, також у комбінаціях з іншими радикалами, при цьому ароматичний залишок може бути заміщений одним або декількома однаковими або різними групами нижчого алкілу, трифторметилу, ціано, алкоксилу, нітро, змінюючим галогену. Кращим арильним залишком є незаміщений або заміщений фенільний залишок, при цьому в якості замісників віддають перевагу галогену, наприклад фтору, хлору або бромові, а також гідроксильну

Алкоксил у загальному є зв'язаним через атом кисню нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим залишком із 1-6 атомами вуглецю. Кращим є залишок нижчого алкоксилу з 1-3 атомами вуглецю, найкращим - метокси-група

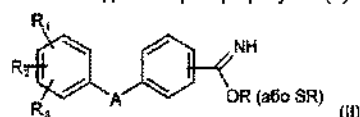
Алкіламіно є метиламіно, етиламіно, пропіламіно, 1-метилпропіламіно, 2-метилпропіламіно або 1,1-диметилпропіламіно

Діалкіламіно є, наприклад, диметиламіно, диетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, ди-(1-метилпропіл)аміно, ди-(1-метилпропіл)аміно, ди-2-метилпропіламіно, етилметиламіно, метилпропіламіно

Циклоалкіл у загальному є ненасиченим або насиченим циклічним вуглеводневим залишком із 5-7 атомами вуглецю, незаміщеним або заміщеним одним атомом галогену або декількома однаковими або різними атомами галогену, переважно фтору. Кращими є циклічні вуглеводні з 3-6 атомами вуглецю. У якості прикладів можна навести циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклогептадиеніл

Нові похідні феніламіну приведеної вище загальної формули (I) можна одержати за такими стандартними методами

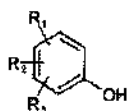
1 Імідоестери формули (II)



де R_1 - R_3 , A і B мають вищевказане значення і R переважно є алкільним залишком з 1-6 атомами вуглецю або бензилом (при бажанні, однак, фахівець може також застосовувати похідні інших спиртів), піддають взаємодії з аміаком. Реакцію доцільно здійснювати у середовищі органічного розчинника при температурах між приблизно 0°C і температурою кипіння реакційної суміші, переважно між кімнатною температурою і приблизно 100°C або ж температурою кипіння, якщо вона нижче. Придатними розчинниками є полярні розчинники, такі як метанол, етанол, пропанолі

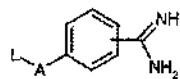
У випадку сировини з достатньою кислотністю для проведення реакції можна застосовувати відповідний імідохлориди кислоти замість імідоестерів

1 Фенол формули (III)



(III)

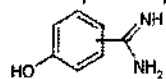
де R_1 , R_2 і R_3 мають вищевказане значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (IV)



(IV)

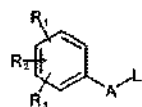
де A має вищевказане значення і L є нуклеофугною групою, що видаляється, або ж

2 фенол формули (V)



(V)

піддають взаємодії зі сполукою формули (VI)



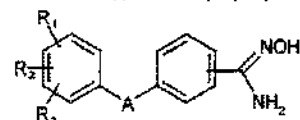
(VI)

де A, R_1 , R_2 , R_3 і L мають вищевказане значення

Реакцію здійснюють у середовищі апротонних розчинників, таких, як, наприклад, диметилсульфоксид, диметилформамід, ацетонітрил, або спиртів, таких, як, наприклад, метанол, етанол або пропанол із додавкою основи (наприклад, карбонатів металу, гідроксидів металу, гідридів металу) при температурах між приблизно 0 і 140°C або температурою кипіння реакційної суміші

Феноли або тіофеноли можна також застосовувати у виді солей, наприклад солей лужного металу. У якості нуклеофугної групи, що видаляється, придатні, наприклад, галогени як бром або хлор

3 Амідоксим формули (VII)



(VII)

де A, R_1 , R_2 і R_3 мають вищевказане значення, піддають реакції відновлення

Для відновлення амідоксиму придатне каталітичне гідродування, зокрема з використанням нікелю Ренея в нижньому спирті, наприклад, метанолі

Амідоксим доцільно розчинити у метанолі і додати обчислену кількість тієї кислоти, сіль якої бажана в якості цільового продукту, після чого гідрують при кімнатній температурі при невеликому тиску, наприклад 5 бар, до припинення поглинання водню

Сировину можна одержувати за звичайними методами з відомих сполук

Так, наприклад, сировину для способу 1 можна одержувати з відповідних нітрilів у результаті взаємодії із соляною кислотою через стадію імідхлоридів або ж безпосередньо в результаті взаємодії, наприклад, із спиртами з 1-6 атомами вуглецю або бензиловим спиртом в присутності

кислоти, наприклад, соляної кислоти. Крім того, сполуки формули (II) можна також одержувати в результаті взаємодії нітрilів із сірководнем у середовищі розчинників, наприклад, піридину або диметилформаміду, у присутності основи як триетиламіну з наступним алкилюванням або бензилюванням

Виходячи з амідів карбонової кислоти, що, до речі, відповідають сполукам формули (II), сполуки формули (II) можна також одержувати в результаті взаємодії солі триалкілоксонію як, наприклад, тетрафторборату триетилоксонію в середовищі розчинника, такого, як, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран або діоксан, при температурах між 0 і 50°C, переважно при кімнатній температурі

Вихідні сполуки загальної формули (VII) можна також одержувати з використанням амідоксимів за способом 1 або 2, або ж із використанням нітрilів, що піддають подальшому приєднанню

Було знайдено, що сполуки формули (I) відрізняються численними можливостями терапевтичного застосування. Варто особливо відзначити такі області застосування, у яких антагоністична дія на рецептори лейкотриєнів B_4 грають певну роль, наприклад артрит, астму, хронічні закупорювальні захворювання легень, наприклад хронічний бронхіт, псоріаз, виразковий коліт, індукована нестероїдними протизапальними засобами гастропатія або ентеропатія, кістозний фіброз, хвороба Альцгеймера, шок, реперфузійні ушкодження, ішемія, атеросклероз, розсіяний склероз

За допомогою нових сполук можна також лікувати хвороби або стани, при яких прохід клітин із крові через васкулярний ендотелій у тканину має певне значення (наприклад метастазування), або хвороби і стани, при яких комбінація лейкотриєнів B_4 або іншої молекули (наприклад 12-оксистероїдзатетраєнова кислота) і рецептора лейкотриєнів B_4 впливає на проліферацію клітин (наприклад мієлоцитарний лейкоз)

Нові сполуки можна також застосовувати в комбінації з іншими активними основами, наприклад такими, що застосовуються у випадку тих же самих показань, або, наприклад, із протиалергічними засобами, секретолітичними засобами, β_2 -адренергічними засобами, стероїдами для інгаляції, протистамінними засобами і/або антагоністами чинника активації тромбоцитів. Засоби можна застосовувати локально, орально, через кожну, через ніс, парентерально або у виді інгаляції

Терапевтична або профілактична доза залежить - крім від ступеня дії окремих сполук і ваги тіла пацієнта - від стану і серйозності хвороби. При оральній дачі доза становить 10-500 мг, переважно 20-250 мг. При інгаляції пацієнту дають приблизно 0,5-25, переважно приблизно 2-20 мг активного початку

Розчини для інгаляції в загальному містять приблизно 0,5-5% активного початку. Нові сполуки можна давати у виді стандартних препаратів, таких, як, наприклад, таблетки, драже, капсули, облатки, порошки, грануляти, розчини, емульсії, сиропи, аерозолі для інгаляції, мазі, супозиторії

Нижченаведені приклади ілюструють можли-

вості одержання препаратів

Приклади фармацевтичних препаратів

1 Таблетки

Склад

активний початок відповідно

до винаходу 20ваг частин

стеаринова кислота 6ваг частин

виноградний цукор 474ваг частини

Компоненти стандартним чином переробляють з одержанням таблеток вагою в 500 мг. При бажанні можна підвищувати або зменшувати концентрацію активного початку і, відповідно, підвищувати або зменшувати кількість виноградного цукру

2 Супозиторії

Склад

активний початок відповідно

до винаходу 100ваг частин

лактоза у виді порошку 45ваг частин

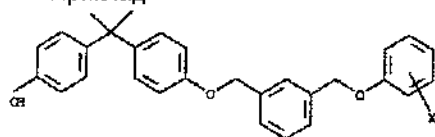
какао 1555ваг частин

Компоненти стандартним чином переробляють з одержанням супозиторіїв вагою в 1,7г

3 Порошок для інгаляції

Мікронізований активний початок у виді порошку (сполука формули (I), розмір часток приблизно 0,5-7мкм) розливають у кількості 5мг, у разі потреби з добавкою мікронізованої лактози, у капсули з твердого желатину. Порошок інгалюють за допомогою будь-якого стандартного інгалятора, описаного, наприклад, у заявці DE №3345722

Приклад



Амідоксим $X = \text{пара-}C(=\text{NOH})\text{NH}_2$

2,0г нітрилу вищевказаної формули ($X = \text{пара-CN}$) змішують з 40мл етанолу, нагрівають із зворотним холодильником, після чого до продукту прикапують суміш 1г карбонату натрію в 5мл води і 1,24г гідроксиаміну у виді гідрохлориду. Після нагрівання зі зворотним холодильником протягом 5 годин розчинник відганяють, залишок перемішують із 50мл води, три рази екстрагують етилацетатом, узятим у кількості по 50мл, і об'єднані органічні фази сушать. Після фільтрації згущають у вакуумі і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі марки 60 із застосуванням у якості елюенту суміші дихлорметану і метанолу в співвідношенні 9:1. Продукт розчиняють в етанолі, підкислюють етанольною соляною кислотою і осаджують за допомогою діетилового ефіру в якості гідрохлориду. Масло, що утворилося, окристалізовують етилацетатом. Вихід 2,0г білих кристалів

Гідрохлорид 4-[[3-[[4-[1-(4-гідроксифеніл)-1-

метилетил]фенокси]метил]феніл]-метокси]бензолкарбоксимідаміду

($X = \text{пара-}C(=\text{NH})\text{NH}_2$)

2,0г амідоксиму вищевказаної формули ($X = \text{пара-}C(=\text{NOH})\text{NH}_2$) розчиняють у 50мл метанолу і підрують у присутності 5г зволоженого метанолом нікелю Ренея з добавкою 1мл 20%-ного розчину хлористого амонію при атмосферному тиску і кімнатній температурі протягом 5 годин. Нікель відсмоктують і розчин фільтрують на кизельгурі. Після згущення у вакуумі залишок перемішують із 50мл води. Кристали відсмоктують і два рази перекристалізують із суміші етанолу і діетилового етеру. Вихід 1,0г амідинової сполуки вищевказаної формули ($X = \text{пара-}C(=\text{NH})\text{NH}_2$) у виді гідрохлориду Тпл 234-236°C

Аналогічним чином одержують сполуки, приведені в Таблиці 1

Активність похідних амідину вказаної вище формули (I) досліджували за приведеними нижче методиками

а) Дослідження зв'язування лейкотрієну B_4 з рецепторами U937

Заявляючи підвищення концентрації досліджуваної сполуки і залежності від неї інгібування зв'язування 3H -лейкотрієна B_4 на живі клітини U937 (диференційовані людська моноцитна клітинна лінія з експримованим природним шляхом рецепторами лейкотрієну B_4) (інкубація при температурі 0°C протягом 2 годин). Після відділення незв'язаного 3H -лейкотрієну B_4 після мембранної фільтрації визначають радіоактивність комплексу рецептора лейкотрієна B_4 за допомогою сцинтиляційного лічильника

Зв'язування (константа гальмування K_1) визначають шляхом інтерактивного узгодження кривої витиснення до вимірваних величин (програма „Взаємозалежні рівноваги мас“ з використанням комп'ютера Wang)

б) індукована лейкотрієном B_4 акумуляція нейтрофілів на вузі мишей

Оцінку акумуляції нейтрофілів проводили шляхом фотометричного вимірювання активності мієлопероксидази в шкірі вуха вимірюючи оптичну густину на хвилину (див. Bradley et al, J Invest Dermatol №78, p 206, 1982). Спостерігалось підвищення через 6 годин після обробки лівого вуха лейкотрієном B_4 (з обох боків по 250нг) порівняно з правим вухом (2,5мкл ацетону в якості розчинника)

Введення сполуки через рот в 1% тілозі 300, за 30хв до обробки лейкотрієном B_4 визначали дозу ED_{50} в мг/кг. Результати дослідів зведені в табл 2

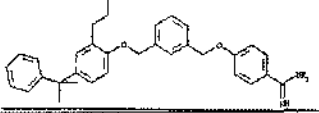
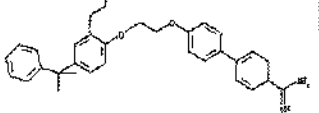
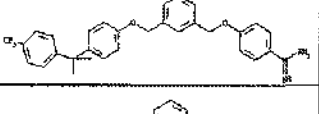
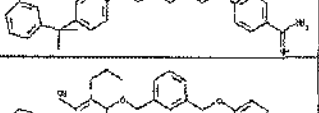
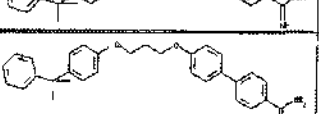
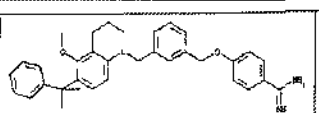
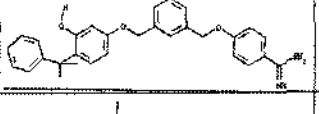
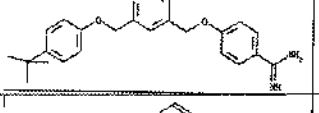
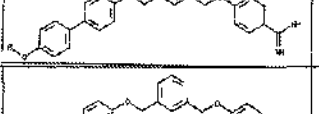
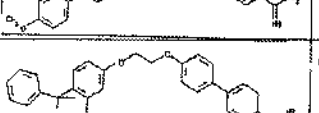


Похідні феніламідину формули (I) і їх кислотно-адитивні солі відносяться до категорії малотоксичних речовин

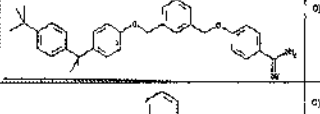
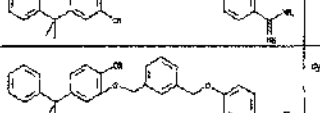
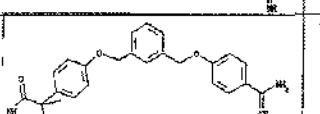
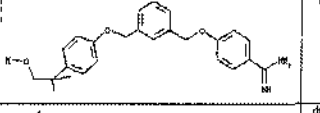
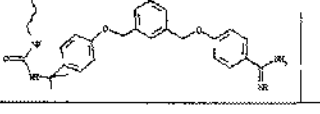
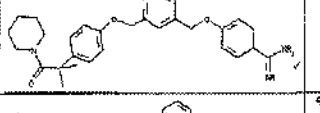
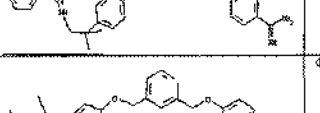
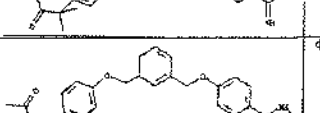
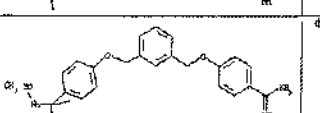
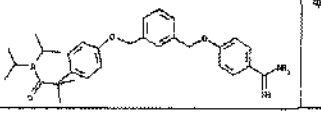


Таблица 1

№	Структура	Вид соли	T _{пл} [°C] из	T _{пл} [°C] запас
2		хлорид	135	140
3		хлорид	136	
4		фторид	199	200
5		метан сульфонат	153	166
6		метан сульфонат	118	125
7		хлорид	156	
8		хлорид	216	220
9		хлорид	130	132
10		хлорид	117	121
11		дихлорид	208	
12		хлорид	165	
13		хлорид	220	

14		хлорид	172	175
15		хлорид	199	275
16		хлорид	152	165
17		хлорид	166	168
18		хлорид	162	166
19		метан сульфонат	146	154
20		сульфонат	198	
21		метан сульфонат	153	156
22		фторид	215	240
23		метан сульфонат	221	224

Продовження таблиці 1

24		сульфат	217	
25		метан сульфонат	215	216
26		метан сульфонат	178	181
27		метан сульфонат	136	140
28		метан сульфонат	123	126
29		хлорид	185	186
30		метан- сульфонат	133	137
31		фумарат	225	
32		сульфат	230	
33		метан- сульфонат	230	
34		метан сульфонат	230	
35		метан сульфонат	230	233

36		метан- сульфонат	184	187
37		метан- сульфонат	176	177
38		метан- сульфонат	160	167
39		хлорид	253	256
40		хлорид	212	218
41		фумарат	219	220
42		фумарат	257	
43		фумарат	211	212
44		фумарат	256	260
45		фумарат	224	228
46		фумарат	224	226
47		фумарат	216	

Таблиця 2

Сполука №	Константа K_i , нмоль	$ЭД_{50}$, мг/кг
1	1,2	0,05
4	0,69	0,31
5	1,6	0,17
7	2,4	0,25
10	-	0,35
11	0,57	0,24
13	2,0	0,56
14	0,93	-
15	-	0,42
22	3,6	0,5
23	2,2	0,082
32	-	1,0
34	0,9	1,7
35	3,0	-
37	0,72	0,53
38	0,34	0,03
39	0,4	0,35
40	0,3	-
41	1,1	0,82
42	0,22	-
43	1,4	-
44	0,22	-
45	0,36	-
46	0,36	-
47	0,29	-