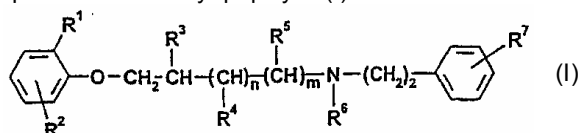


Винахід стосується нових антиаритмічно активних похідних феноксіалкіламіну, які мають дві точки ефективності, зокрема, нових похідних феноксіалкіламіну формули (I)



їх солей, а також фармацевтичних композицій з цими сполуками.

Відомо, що серцеві аритмії є одними з найсерйозніших серцево-судинних розладів. З них найнебезпечнішою є серцева вентрикулярна фібриляція, яка найчастіше є безпосередньою причиною несподіваної смерті і лише у одних США спричиняє приблизно 400000 захворювань на рік. Передсердна фібриляція, супроводжувана серйозними ускладненнями, спостерігається у майже 1 мільйона осіб.

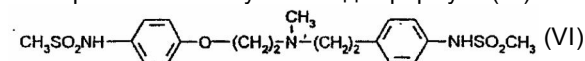
Найбільш поширеним способом лікування аритмій є фармакологічний. Однак, існуючі агенти не можуть вважатись найкращим рішенням, оскільки їх ефективність суттєво обмежена серйозними побічними явищами. У зв'язку з цим негативні результати двох серій повних клінічних досліджень (CAST I and CAST II. The CAST Investigators, N. Engl. J. Med., 321, 406 (1989), 327, 227 (1992)) виявили, що так звані антиаритмічні агенти класу IC з повільною кінетикою одужання, які інгібують максимальну частоту реполяризації потенціалу дії серця, тобто натрієвого каналу, знижують імовірність виживання пацієнтів після інфаркту міокарду (сучасну класифікацію антиаритміків наведено у A. O. Grant, Jr. and N. C. Durham: Am. Heart J., 123, 1130 (1992)). Ці несприятливі результати можна пов'язати з проаритмією (тобто провокуючою аритмію) дією і негативною інотропною (тобто послаблюючою дію серця) дією анти-ритмічних агентів. Пізніше виявилось, що антиаритмічні агенти класу III, які викликали до себе увагу на початку 90-х років (вони продовжують тривалість потенціалу дії і, отже, ефективний рефракторний період (ЕРП)), також не є вільними від небезпечних побічних дій. Клінічні випробування d-солотолу (гідрохлориду d-N-[4-[1-гідрокси-2-(1-метилетиламіно)етил]феніл]-метансульфонамід) як прототипу класу III були навіть припинені у лікувальній групі внаслідок зростання смертності, спричиненої проаритмічними явищами (див., наприклад, P. Matius, A. Varro, J. Gy. Papp et al.: Med. Res. Rev., 17, 427 (1997)). Існують також обмеження на використання двох антиаритмічних препаратів класів II та IV, а також двох інших підгруп (1A, 1B) - блокувачів класу і натрієвого каналу (особливо у випадках класів IV та 1A).

З наведеного можна зробити висновок, що існує нагальна потреба у активному і одночасно безпечному антиаритмічному агенті нового типу. Створення такого агента і відповідної композиції є задачею винаходу.

У літературі описано багато похідних феноксіалкіламіну. Однак, їх хімічні структури і біологічна дія відрізняються від цих показників сполук формули (I) згідно з винаходом.

Далі оглянуто лише ті сполуки, структури яких є найбільш близькими до структур сполук згідно з винаходом.

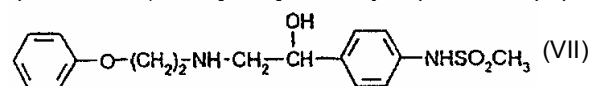
У EP 245 997 описано антиаритмічно активні похідні біс(аралкіл)амінів і феноксіалкіламіну, які під впливом деяких сполук можуть виявляти позитивну інотропну дію. Згідно з цим документом, ці сполуки є селективними антиаритміками класу III. Похідні формули (VI)



які містять метансульфонамідну групу у 4-й позиції обох фенільних кілець, виявились найбільш активними.

У опублікованій заявці 06 107 614 на патент Японії описано сполуки, які лежать за межами цього винаходу. Вони мають формулу (I), у якій R¹, R², R³ - гідроген, n = m = 0 або одне з них 1, R⁶ - гідроген, алкільна, формільна або алкілтіокарбамоїльна група, а R⁷ - аміногрупа, заміщена p-хлорбензолсульфонільною, 2,4,6-тріізопропілбензолсульфонільною, 8-хінолін-сульфонільною, 1-нафтоїльною або 2-піридинкарбонільною групою. Згідно з описом, ці сполуки мають антивиразкову дію.

У патенті США 4 044 150 описано 4'-[1-гідрокси-2-[(1-феноксіетил)аміно]етил]метан-сульфонанілід формули (VII)



і його солі хімічної структури, близької до деяких сполук винаходу. Згідно з описом, ці сполуки є блокуючими β-адренергічний рецептор агентами і тому можуть бути використані як протигіпертензійні ліки.

У GB 2 088 873 описано похідні феноксіалкіламіну хімічної структури, близької до сполук винаходу, у яких феноксігрупа може бути моно- або дизаміщена гідрогеном, галогеном, гідроксилом або алкільною групою, а фенільні групи на другому кінці алкіламіноалкільного ланцюга можуть бути ди- або тризаміщені пара-гідроксильною або аміногрупою і/або мета-галогенами, а також трифторметильною, ціано- або нітрогрупою. Згідно з описом, ці сполуки діють на серце і обіг, зокрема, вони мають протигіпертензійну, антиаритмічну і/або кардіотонічну дію. Однак, наведені біологічні дані підтверджують лише позитивну інотропну ефективність сполук.

Нарешті, варті уваги сполуки, аналогічні сполукам формули (I) винаходу, у яких феноксігрупа заміщена ациламіногрупою, а фенільна група на іншому кінці алкіламіноалкільного ланцюга заміщена С₁₋₄алкільною або алкосильною групою і/або галогеном (які, отже, містять заміщення, зворотні сполукам винаходу), і які виявляють антипухлинну дію (EP 494 623).

Під час наших досліджень було виявлено, що сполуки формули (1) мають сильну антиаритмічну дію і не викликають шкідливих побічних явищ. При застосуванні ефекти типів 1B і III разом виявляють дуже сприятливу антиаритмічну дію більш широкого спектру, ніж дії індивідуальних компонентів, що є наслідком об'єднання. Одночасно було встановлено, що сполуки формули (I) не викликають серйозних шкідливих впливів, характерних для сполук класів I та III.

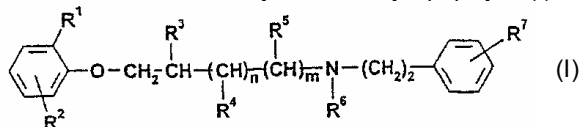
Ці корисні фармацевтичні якості сполук формули (I) знаходяться у протиріччі з даними літератури, а саме, щодо хімічно-структурних вимог до антиаритміків класів 1B та III існує точка зору, згідно з якою антиаритмічна дія класу 1B є характерною для орто-двозаміщених феноксіалкіламінів (або ізостеричних) систем, що містять короткий алкільний ланцюг і аміно-замісник з низьким стеричним навантаженням (наприклад, токаїнід, лідокаїн), в той час, як обидві фенільні групи мають типові пара-позиційні, тобто симетрично розташовані, притягаючі електрони замісники (для детального ознайомлення з структурними співвідношеннями див., наприклад, P. Matius, A. Varro, J. Gy. Papp et al.: Med. Res. Rev., 17, 427 (1997)).

Отже, всупереч думці фахівців, сполуки формули (I), маючи структуру, принципово відмінну від структури типових антиаритміків класів 1B та III, виявляють значну антиаритмічну дію, подібну дії типів 1B та III, без проаритмічної або негативної інотропної дії.

З літератури відомо, що сполуки з двома точками ефективності є дуже виживими у фармакопії (див., наприклад, "The practice of Medicinal Chemistry (Практична медична хімія)", pp. 261-293, Ed. C. G. Wermuth, Academic Press, London (1996)). У цьому випадку комбінація згаданих вище двох антиаритмічних механізмів дії дає переваги перед звичайним, оскільки породжує якісно нові, дуже сприятливі якості, а саме, завдяки одночасній присутності обох діючих компонентів сполуки формули (I) не виявляють ні проаритмічної, ні негативно інотропної дії. Крім того, сполучення якостей, втілене у одній молекулі, є більш бажаним з точки зору фармакокінетики і безпечності ліків порівняно з сполученням двох різних молекул.

З наведеного вище можна зробити висновок, що завдяки низькій токсичності сполуки формули (I) можна розглядати як безпечні антиаритмічні ліки широкого спектру дії нового типу.

Отже, винахід стосується сполук формули (I)



у яких
R¹ та R² незалежно один від одного - гідроген, галоген або С₁₋₄алкільна група;

R³, R⁴ та R⁵ - незалежно один від одного - гідроген або С₁₋₄алкільна група;

R⁶ - гідроген, С₁₋₄алкільна або бензильна група;

R⁷ - нітро- або аміногрупа, як варіант, монозаміщена С₁₋₄алкільною, бензоїльною, С₁₋₄алкілкарбонільною, С₁₋₄алкілсульфонільною, С₁₋₄алкілкарбамоїльною або С₁₋₄алкіл-тіокарбамоїльною групою;

обидва n і m дорівнюють 0 або 1;

за умови, що якщо R¹ - гідроген, R² не є гідрогеном,

а також її стереоізомерів або сумішей її стереоізомерів, солей приєднання кислот і гідратів і метаболітів цих сполук.

У сполуках згідно з винаходом алкільні групи можуть мати лінійні або розгалужені карбонові ланцюги, галогеном може бути бром, хлор або фтор.

Згідно з відзначеним вище, у формулі (I) R¹ та R² незалежно один від одного можуть бути метильною, етильною, n-пропільною, ізопропільною або бутильною

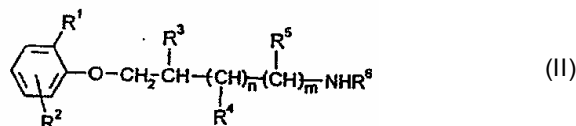
групою. Якщо один з R^1 , R^2 - гідроген, другий не може бути гідрогеном. Отже, заміщеною феноксигрупою у формулі (I) може бути, наприклад, 2,3-диметилфенокси-, 2,4-диметилфенокси-, 2,5-диметилфенокси-, 2,6-диметилфенокси-, 2-етил-6-метилфенокси-, 2-хлор-6-метилфенокси-, 2,6-дихлорфенокси-, 2-бром-6-метилфенокси-, 2,6-дибромфенокси-, 2-бром-4-хлорфенокси-, 2-метилфенокси-, 2-етилфенокси-, 2-ізопропілфенокси-, 2-хлорфенокси-, 2-бромфенокси- або 2-фторфеноксигрупа.

R^3 , R^4 , R^5 та R^6 незалежно один від одного - гідроген, метильна, етильна, n-пропільна, ізопропільна або бутильна група; крім того, R^6 може бути також бензильною групою, а R^7 - нітро-, аміно-, метиламіно-, етиламіно-, пропіламіно-, ізопропіламіно-, бутиламіно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, ізопропіоніламіно-, бутаноїламіно-, бензоїламіно-, метансульфонамідо-, етансульфонамідо-, n-пропансульфонамідо-, ізопропілсульфонамідо-, бутансульфонамідо-, метилуреїдо-, етилуреїдо-, n-пропілуреїдо-, ізопропілуреїдо-, метилтіоуреїдо- або етилтіоуреїдогрупою.

Бажану групу сполук формули (I) утворюють ті, у яких R^1 - алкільна група, R^2 - R^7 і n такі, як визначено вище, а m = 0.

Інша бажана група сполук згідно з винаходом містить ті, у яких R^1 та R^2 разом є 2,6-діалкільною групою, R^3 і/або R^6 - алкільна група, R^7 і n такі, як визначено вище, а m = 0. Для приготування сполук формули (I) придатними є кілька відомих способів.

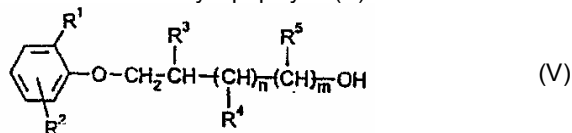
а) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група або галоген, або один з них - гідроген, R^3 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - нітрогрупа, сполуку формули (II)



де R^1 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, вводять у реакцію з 4-нітрофенетилбромідом. Реакцію можна проводити з підігріванням без розчинника або у різних розчинниках, наприклад, ізопропанолі, бутанолі або ацетонітрилі.

Частина аміносполук формули (II), що є вихідними сполуками, відомі з літератури (наприклад, BE 626 725, US 3 659 019).

Сполуки формули (II), не відомі з літератури, можуть бути одержані з використанням відомих способів. Приготування нових сполук формули (II), починаючи з сполук формули (V)



описано у Прикладах.

б) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група або один з них - гідроген, R^3 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - аміногрупа, наприклад, сполуку формули (I), у якій R^1 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - нітрогрупа, відновлюють у відомий спосіб. Відновлення можна здійснити каталітичним гідруванням або каталітичним переносним гідруванням або у інший спосіб, відомий з літератури.

в) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група або один з них - гідроген, R^3 - R^5 , m і n такі, як визначено вище, R^6 - алкільна або бензильна група, а R^7 - алкілсульфонамідо-, бензамідо-, алкіл(тіо)уреїдо- або аліфатична алкілкарбоніламіно- (наприклад, ацетиламіно-) група, можна, наприклад, увести сполуки формули (I), у яких R^1 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - аміногрупа, у реакцію з реагентом, здатним увести сульфонільну групу, або ацилюючими реагентами у різних розчинниках.

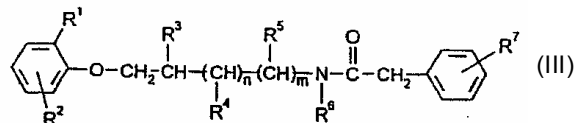
У бажаному втіленні операції в) реакцію сполук, у яких R^7 - алкілсульфонамідо-, бензамідо- або аліфатична алкілкарбоніламіногрупа, проводять у присутності зв'язуючого кислоту агента (наприклад, тріетиламіну) при кімнатній температурі або, якщо необхідно, з охолодженням або підігріванням реакційної суміші.

Згідно з іншим бажаним втіленням операції в) реакцію сполук, у яких R^7 - алкіл(тіо)уреїдогрупа, проводять у діоксані без зв'язуючого кислоту агента при кімнатній температурі або з підігріванням реакційної суміші.

г) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група або один з них - гідроген, R^3 - R^5 , m і n такі, як визначено вище, R^6 - алкільна або бензильна група, а R^7 - алкіламіногрупа, наприклад, сполуку формули (I), у якій R^1 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - алкілкарбоніламіногрупа, можна відновити у відомий спосіб.

Згідно з бажаним втіленням операції г), це відновлення здійснюють з використанням алюмогідриду літію при температурі кипіння ТГФ.

д) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група, галоген або один з них - гідроген, R^3 - R^5 , m і n такі, як визначено вище, R^6 - алкільна група, гідроген або бензильна група, а R^7 - метансульфонамідогрупа, наприклад, сполуку формули (III)



у якій R^1 - R^7 , m і n такі, як визначено вище, відновлюють у відомий спосіб. Згідно з бажаним втіленням операції д), це відновлення здійснюють з використанням алюмогідриду літію у ТГФ при температурі кипіння.

Сполуки формули (III) для операції д) можна приготувати, наприклад, реакцією амінів формули (II) з (метансульфонамідо)-фенілоцтовою кислотою.

Згідно з бажаним втіленням операції приготування сполук формули (III), реакцію проводять у N,N-ДМФ у присутності 4-метилморфоліну, ізобутилхлорформату і тріетиламіну при температурі -10°C , потім -0°C ; або реакцію проводять у ТГФ у присутності дициклогексилкарбодііміду.

е) Для приготування сполук формули (1), у яких R^1 , R^2 - алкільна група, галоген або один з них - гідроген, R^3 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, а R^7 - метансульфонамідогрупа, наприклад, сполуку формули (II), у якій R^1 - R^6 , m і n такі, як визначено вище, вводять у реакцію з N-[4-(2-брометил)феніл]метансульфонамідом.

Згідно з бажаним втіленням операції д) цю реакцію проводять без розчинника, з підігріванням.

Солі сполук формули (I) утворюються безпосередньо під час реакції їх приготування, або, якщо сполуки формули (1) були відокремлені у формі основи, солі можуть бути приготовлені розчиненням основи у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, ізопропанолі, етиловому етері, етилацетаті або у їх суміші, з доданням до розчину відповідної кислоти, розчиненої у придатному розчиннику. Солі можна відокремити безпосередньо фільтруванням, або, як варіант, осадженням після додання придатного розчинника, або повним або частковим випаровуванням розчинника.

Часто солі сполук формули (I) можуть містити кислотні компоненти у нестехіометричному співвідношенні і/або вони часто кристалізуються у формі гідрату. Винахід включає також ці кристалічні форми.

Сполуки формули (I) можуть містити також асиметричні атоми карбону і, отже, існувати у оптично активних і рацемічних формах. Оптично чисті сполуки можуть бути приготовлені з оптично чистих попередників як вихідних матеріалів; або розрізненням рацемічних кінцевих продуктів. У останньому випадку оптичні ізомери можуть бути відділені, наприклад, обробкою рацемічної сполуки у, наприклад, метанолі, етанолі, етилацетаті, ацетоні або іншому розчиннику, оптично активною кислотою, наприклад, 0,5 - 2,0-молярною кількістю (розрахованою для сполуки формули (I)) D-винної кислоти, O,O-добензоїл-L-винної кислоти, O,O-добензоїл-D-винної кислоти-N,N-диметилмоноаміду, L-тіазолідин-4-карбонової кислоти або іншої, звичайно оптично чистої кислоти, для одержання діастереомерної солі одного оптичного ізомера безпосередньо у чистому стані, або, як варіант, після кількох рекристалізацій (залежно від використаної кислоти); інший ізомер одержують обробкою основного маточного середовища або його солі (залежно від кількості використаної кислоти) з подальшим очищенням, якщо це необхідно.

Після цього оптично активні основи можуть бути вивільнені з їх розділених у цей спосіб солей для приготування, за бажанням, з одержаної основи солі приєднання кислоти обробкою терапевтично прийнятною кислотою.

Як уже відзначалось, сполуки формули (I) виявляють цінні антиаритмічні властивості.

У подальшому обговорюються фармакологічні результати, які доводять наявність кардіоелектрофізичної дії класів 1B, III сполук формули (I) без негативної інотропної дії і викликаючої аритмію, тобто проаритмічної дії, характерних для класів 1B, III. Крім того, на трьох моделях аритмії in vitro показано антиаритмічну дію сполук формули (I).

Позаклітинні електрофізіологічні вимірювання

Спосіб, по суті, узгоджується з способом Varro et al. (Arch. Int. Pharmacodyn. Then, 292, 157-165 (1988)). З серця дворових собак (масою від 5 до 10 кг кожна) були приготовлені праві вентрикулярні трабекули. Частина серця, що вижили, були поміщені у ванну для органів (37°C) з живлячим середовищем Тайрода і збуджувались точковою стимуляцією з базальною частотою 1Гц. На поверхню препаратів були накладені позаклітинні біполярні платинові електроди, через які

здійснювалась реєстрація розповсюдження поверхневих потенціалів, завдяки чому можна було визначати час проведення імпульсу або частоту проведення імпульсів, а також ефективний рефракторний період (ЕРП). Під час експерименту частоту стимуляції варіювали від 0,5 до 3Гц. Сполуки, що тестувались, додавали до ванни після розведення початкового розчину до бажаної концентрації. Дію сполук спостерігали після закінчення інкубаційного періоду (30 - 40 хвил.). Результати позаклітинних електрофізіологічних вимірювань *in vitro* наведено у табл.1.

N - повна кількість тварин у групі.

Можна відзначити, що для сполук Прикладів 9, 15, 16, 17, 24 спостерігалось значне подовження часу проведення імпульсу залежно від частоти, тобто вони знижували частоту проведення імпульсів з одночасним подовженням ЕПР. Мексилетин (гідрохлорид 2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетиламіну), який використовували як еталон, виявив дію лише на провідність імпульсів, а d-соталол - лише на ЕПР.

Використання внутрішньоклітинних електродів

Спосіб, по суті, узгоджується з способом, запропонованим Papp et al. (J. Cardiovascular Pharmacol. Ther., 1, 287-296 (1996)). З серця дворових собак (масою від 5 до 10 кг кожна) були приготовлені праві вентрикулярні папілярні м'язи і волокна Пуркінє. Препарати були поміщені у ванну для органів (37°C) з живлячим середовищем Тайрода і збуджувались точковою стимуляцією з базальною частотою 1Гц. Під час експерименту частоту стимуляції вірювали у широких межах за допомогою керованого комп'ютером стимулятора. Внутрішньоклітинні потенціали дії реєструвались за допомогою капілярних мікроелектродів, заповнених 3N розчином хлориду калію (стандартна методика). Потенціал спокою (ПС), амплітуду потенціалу дії (АПД) і тривалість потенціалу дії (ТПД) виміряли з використанням сумісного з IBM 360 комп'ютера і відповідного програмного забезпечення власної розробки. Сполуки, що тестувались, додавали до ванни після розведення початкового розчину до бажаної концентрації. Дію сполук спостерігали після закінчення інкубаційного періоду (30 - 40 хвил.). Результати внутрішньоклітинних кардіоелектрофізіологічних вимірювань наведено у табл. 2. З таблиці можна бачити, що сполуки прикладів 9, 14 - 17, 22, 26, 27 подібно до мексилетину, інгібували V_{max} , що можна пояснити відносно значною кінетикою швидкого відновлення разом з одночасним подовженням ТПД (подібно до дії дофетиліду (N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(4-метансульфонамід)фенокси]-етил]аміно]етил]феніл]метансульфонамід)). Не відзначено суттєвої різниці між дією сполуки прикладу 15 і її енантіомерів (Приклади 16, 17).

Дію тестованих сполук винаходу потенціал дії волокон Пуркінє, виділених з серця собаки, наведено для Прикладу 15 у табл. 3, 4.

Сполука Прикладу 15 (5 мкМ) подовжувала АПД у вентрикулярному м'язі і одночасно скорочувала АПД у волокнах Пуркінє собаки при концентраціях 2 мкМ і 5 мкМ. Цей результат є дуже важливим, оскільки можна сподіватись, що сполука не збільшуватиме, а зменшуватиме неоднорідність вентрикулярної реполяризації (що є важливим проаритмічним фактором).

Дослідження дії на ранню після-деполяризацію (фіг. 1)

Одночасним застосуванням дофетиліду (1 мкМ) і $BaCl_2$ (20 мкМ) була викликана рання після-деполяризація (РПД) на волокнах Пуркінє собаки. Цю ранню РПД припиняли додаванням сполуки Прикладу 15 (2 мкМ). Результати експерименту показують, що на відміну від d-соталолу можна сподіватись, що сполука Прикладу 15 не викликати тахікардії типу "torsade de pointes", тобто проаритмічних ускладнень, пов'язаних з подовженням реполяризації.

Вимірювання сили скорочень *in vitro*

Спосіб, по суті, узгоджується з способом, запропонованим Virag et al. (Gen. Pharmac., 27, 551-556 (1996)). З сердець кроликів (масою від 2 до 3 кг) були приготовлені папілярні м'язи і поміщені у ванну для органів (37°C) з живлячим середовищем Тайрода. Препарати стимулювались точковою стимуляцією з базальною частотою 1Гц. Силу скорочень виміряли методом аксіотонії. Сполуки, що тестувались, додавали до ванни після розведення початкового розчину до бажаної концентрації. Дію сполук спостерігали після закінчення інкубаційного періоду (30 - 45 хвил.).

Цей спосіб дозволяє одержати інформацію про пряму дію на серце тестованих сполук. Дію сполуки Прикладу 15 на силу скорочень правого вентрикулярного папілярного м'язу для частоти 1Гц ілюстровано фіг. 2. Результати показують, що очікувана терапевтична концентрація сполуки Прикладу 15 не має негативної інотропної дії, оскільки сила скорочень папілярного м'язу не знижується при концентраціях нижче 30 мкМ.

Гостра токсичність. Визначення летальної дози LD_{50} на мишах

Тварини: самці миші лінії CDI (зголоднілі) масою від 20 до 22 г кожна на час експерименту.

Період спостережень - 2 тижні, носій - 1 - 2% Tween-80 у дистильованій воді або у фізіологічному розчині, дозування - 0,1 мл на 10 г маси тіла.

Результати наведено у табл. 5.

Дослідження оклюзійних і реперфузійних аритмій, викликаних різким лігуванням коронарної артерії у анестезованих кроликів

Спосіб, по суті, узгоджується з способом, описаним у Thiemermann et al. (Br. J. Pharmacol., 97, 401-408 (1989)).

Після серцевої торакотомії у самців кроликів (масою від 2 до 3 кг), анестезованих пенто-барбіталом (30 мг/кг, внутрішньовенно), ліву огинаючу коронарну артерію охоплювали вільною петлею хірургічної нитки, і обидва її кінці були виводили з грудної клітини через еластичну трубку. Стандартну електрокардіограму записували з використанням голкових електродів, уведених під шкіру, кров'яний тиск виміряли безперервно через катетер, уведений у каротидну артерію. Після стабілізації кров'яного тиску і частоти серця, петлю затягували, створюючи локальну ішемію міокарда. Після 10-хвилинної ішемії лігатуру послаблювали і забезпечували 10-хвилинну реперфузію і реєстрували виживання, частоту появи аритмій, час початку аритмії і тривалість зареєстрованих явищ. За 5 хвил. до закриття тваринам внутрішньовенно вводили фізіологічний розчин (контрольний, 2 мл/кг) або 0,03 мг/кг сполуки Прикладу 15 або 3 мг/кг d-соталолу.

Цей експеримент дозволяє визначити ефективність тестованої сполуки для захисту від аритмій, викликаних лігуванням коронарної артерії. Дані експериментів (табл. 6, 7) вказують, що сполуки Прикладу 15, введені у дозі 0,03 мг/кг, мають сильну антиаритмічну дію у кроликів у випадку реперфузійної аритмії, викликаній лігуванням.

Дослідження оклюзійних і реперфузійних аритмій, викликаних різким лігуванням коронарної артерії у анестезованих собак

Спосіб, по суті, узгоджується з способом, описаним у Vegh et al. (Basic Res. Cardiol., 82, 159-171 (1987)).

Дворові собаки обох статей масою від 10 до 20 кг кожна були анестезовані сумішшю хлоралоци (60 мг/кг) і уретану (200 мг/кг) з подальшим підтриманням штучного дихання. Після розкриття грудної клітини з першого головного колатерального відгалуження лівої коронарної артерії було підготовлене відгалуження ramus descendens anterior (RDA), навколо якого була укладена вільна петля з хірургічної нитки. Під час експериментів безперервно реєстрували кров'яний тиск (за допомогою канюлі, уведеної у ліву стегнову артерію) і параметри стандартної електрокардіограми (за допомогою голкових електродів). Аритмію викликали 25-хвилинним затягуванням петлі навколо RDA і реєстрували виживання після летальної аритмії і частоту появи аритмій. 28 собак, використаних у експерименті, були розділені на 3 групи. 8 тваринам вводили сполуку Прикладу 15 у дозі 1 мг/кг, 10 тваринам вводили d-соталол у дозі 3 мг/кг внутрішньовенною ін'єкцією за 10 хвил. до стискання коронарної судини. 10 контрольних тварин одержували фізіологічний розчин.

Цей експеримент дозволяє встановити ефективність тестованої сполуки для захисту проти аритмій, спричинених закриттям коронарної артерії. Результати (табл. 8) показують, що доза 1 мг/кг сполуки Прикладу 15 захищає проти наслідків закриття і реперфузії коронарної артерії краще, ніж доза 3 мг/кг d-соталолу, що підтверджує високу антиаритмічну ефективність цієї сполуки.

Оклюзійна аритмія, викликана різким лігуванням коронарної артерії, у неанестезованих щурів.

Спосіб, по суті, узгоджується з способом, описаним у Lepran et al. (J. Pharmacol. Methods, 9, 219-230, (1983)).

Під час попереднього експерименту у самців щурів масою від 340 до 360 г кожний навколо коронарної судини на відстані приблизно 2 мм від початку накладали вільну петлю з хірургічної нитки. Кінці нитки були виведені з грудної клітини під шкірою, після чого хірургічну рану закривали. Після повного одужання від попередньої операції (7 - 8 днів) затягуванням петлі викликали гостру ішемію міокарду у тварин, що могли вільно рухатись. За допомогою грудних біполярних електродів ЕКГ реєстрували безперервно як перед лігуванням коронарної артерії, так і протягом перших 15 хвил. ішемії. Визначали відносну кількість виживань і розвинену аритмію оцінювали згідно з Ламбетською Конвенцією (Walker et al., Cardiovasc. Res., 22, 447-455, (1988)). Для оцінювання епізодів аритмії була використана бальна система (від 0 до 6). Як d-соталол, так і сполуку Прикладу 15 суспендували у 1%-ій метилцелюлозі і вводили орально через шлунковий зонд за 1 год. до стискання коронарної артерії. Контрольні тварини одержували таку ж кількість (5 мг/кг) носія.

У неанестезованих щурів на моделі аритмії, викликаній гострою оклюзією коронарної артерії, було показано, що сполука Прикладу 15 (з змішаним механізмом дії) виявляє антиаритмічну дію навіть при оральному введенні в той час, як подовжуючий реполяризацію d-соталол не виявив активності у цих

експериментах (табл. 9). Іншою сприятливою особливістю сполуки Прикладу 15 є те, що при дозі 25 мг/кг частота серцебиття статистично не змінювалась протягом 15 хвил. інфаркту міокарду в той час, як у контрольній групі ця частота підвищилась приблизно на 15%.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для усунення аритмій у ссавців, включаючи людину.

У терапії сполуки винаходу і їх терапевтично прийнятні солі можна використовувати окремо або у вигляді фармацевтичних композицій. Винахід включає такі композиції.

Ці композиції містять сполуку формули (1) або її терапевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт у ефективній кількості у суміші з носіями, заповнювачами, розріджувачами і/або іншими допоміжними фармацевтичними добавками, які використовують при виготовленні ліків.

Придатними носіями, розріджувачами або заповнювачами можуть бути, наприклад, вода, спирти, желатин, лактоза, сахароза, крохмаль, пектин, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, різні рослинні та тваринні масла, гліколі, наприклад, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Допоміжними фармацевтичними добавками є, наприклад, стабілізатори, антиоксиданти, різні природні або синтетичні емульгуючі, диспергуючі або змочуючі агенти, забарвлювачі, ароматизуючі агенти, буфери, дезінтегратори і інші речовини, що сприяють біологічній проникності активних агентів.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть існувати у звичайних фармацевтичних дозованих формах. Такими формами є, наприклад, оральні композиції (їх уводять орально), які готують з використанням звичайних допоміжних агентів. Ними можуть бути тверді форми, наприклад, таблетки, капсули, порошки, пілюлі, драже або гранули, або рідкі композиції, наприклад, сиропи, емульсії або суспензії; ректальні композиції, наприклад, супозиторії (які уводять ректально); і парентеральні композиції, наприклад, ін'єкції або інфузії (їх уводять, уникаючи шлунково-кишкової системи).

Хоча дози сполук винаходу, необхідні для терапії, залежать від стану і віку пацієнта і визначаються лікарем для лікування захворювань, що супроводжуються аритмією, бажані денні дози сполуки для орального або парентерального (наприклад, внутрішньовенного) введення становлять приблизно від 0,1 мг до 5,0 мг, більш бажано приблизно від 0,1 мг до 2,0 мг на 1 кг маси тіла.

Сполуки згідно з винаходом і їх приготування ілюстровано наведеними далі прикладами, які не обмежують об'єму винаходу.

Приклад 1. Гідрохлорид N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламін

До розчину 12,0 г (62 ммоль) N-метил-2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетиламіну (BE 626 725) у 40 мл ізопропанолу додають 7,13 г (31 ммоль) 4-нітрофенетилброміду. Реакційну суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 год. Після випарювання розчинника залишок розтирають з 20 мл етилацетату, осаджений амингідробромід фільтрують і промивають етилацетатом. Після випарювання розчинника сиру речовину (основу) очищують колонною хроматографією (елюент дихлорметан/метанол = 9:0,1), повний вихід (сіль HCl) - 0,88 г (7,5%) у вигляді білої кристалічної речовини, точка плавл. 135-138°C.

¹JMP (CDCl₃, дуже розбавлений розчин): 1,15 (т, 3H, C-CH₃); 2,25 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,90-4,20 (т, 10H, O-CH₂-CH₂-N, N-CH₃) N-CH₂-CH₂-Ar); 6,85-7,10 (т, 3H, Ar); 7,48 (d, 2H) та 8,20 (d, 2H)(Ar); 13,0 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 2. Гідрохлорид N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 1, з N-метил-2-(2,6-диметилфенокси)етиламіну (BE 626 725). Вихід - 30% (сіль HCl) у вигляді білої кристалічної речовини, точка плавл. - 147-149°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 2,22 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,96 (d, 3H, N-CH₃); 3,20-3,80 (m, 6H, CH₂-CH₂-N₂-CH₂-CH₂-Ar); 4,05-4,25 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,80-7,00 (m, 3H, Ar); 7,55 (d, 2H) і 8,15 (d, 2H) (p-нітрофеніл); 11,54 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 3. Гідрохлорид N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)етил]-2-(4-нітрофеніл)етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 1, з N-метил-2-(2-метилфенокси)етиламіну (Приклад 43). Вихід - 30% (сіль HCl) у вигляді білої кристалічної речовини, точка плавл. - 137-138°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 2,12 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,95 (s, 3H, N-CH₃); 3,28 (t, 2H, CH₂-CH₂-Ar); 3,35-3,80 (m, 4H, CH₂-N-CH₂); 4,42 (t, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,80-7,20 (m, 4H, Ar); 7,60 (d, 2H) і 8,22 (d, 2H) (p-нітрофеніл); 11,25 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 4. (S)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламін

Цю сполуку готують, як Прикладі 1, з (S)-N-метил-2-(2,6-диметилфенокси)-1-

метил-етиламіну (Приклад 47). Вихід - 17% (основа) у вигляді маслянистої речовини, яка містить 1% R-енантіомера, що визначено хіральною ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ); Rf = 0,7 (етилацетат/метанол = 9:1).

Приклад 5. (R)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)-етил-амін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 1, з (R)-N-метил-2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил-аміну (Приклад 46). Вихід (основа) - 17% у вигляді масла, яке не містить S-енантіомера, що визначено ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ); Rf = 0,7 (етил ацетат/метанол = 9:1).

Приклад 6. Гідрохлорид N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)-1-метилетил]-2-(4-нітрофеніл)етиламіну.

Цю сполуку готують, як у Прикладі 1, з N-метил-2-(2-метилфенокси)-1-метилетиламіну (Приклад 48). Вихід - 14% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 140-142°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 1,45 (m, 3H, C-CH₃); 2,10 (s) і 2,20 (s) (повний 3H, Ar-CH₃); 2,88 (t, 3H, N-CH₃); 3,20-3,60 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,92 (m, 1H, CH₂-CH-N); 4,35 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,80-7,20 (m, 4H, Ar); 7,60 (m, 2H) і 8,22 (d, 2H) (Ar); 11,20 (br, s, 1H, NH⁺).

Приклад 7. N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламін

Розчин 0,40 г (1,23 ммоль) N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)-етиламіну (Приклад 2) у 7 мл ізопропанолу додають до суспензії 0,1г 10% каталізатора паладій на карбоні у 7мл ізопропанолу і суспензію гідрогенують при атмосферному тиску. Після завершення реакції, каталізатор фільтрують і промивають ізопропанолом, фільтрат випарюють до постійності маси під зниженим тиском. Вихід - 0,37г (76%) маслянистої основи. Rf = 0,35 (етилацетат/метанол = 9:1).

Приклад 8. N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)етил]-2-(4-амінофеніл)-етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 7, з N-[2-(2-метилфенокси)етил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламіну (Приклад 3). Вихід - 82% основи (масло), Rf = 0,35 (етилацетат/метанол = 9:1).

Приклад 9. N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламін Цю сполуку готують, як у Прикладі 7, з N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламіну (Приклад 1). Вихід - 90% (масляниста основа).

¹JMP (CDCl₃): 1,25 (d, 3H, C-CH₃); 2,32 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,48 (s, 3H, I⁴-CH₃); 2,65-2,85 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,28 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,2-3,8 (br, s, 2H, NH₂); 3,65 (dd, J = 9,2 і 6,7Гц, 1H) і 3,92 (dd, J = 9,2 і 5,7Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,66 (d, 2H, Ar); 6,9-7,10 (m, 5H, Ar).

Приклад 10. (S)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)-етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 7, з (S)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламіну (Приклад 4). Вихід - 93% у вигляді білого масла (основи), яке містить 1 - 2% R-енантіомера, що визначається хіральною ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ); Rf = 0,35 (етилацетат/метанол = 9:1).

Приклад 11. (R)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)-етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 7 з (R)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламіну (Приклад 5). Вихід 89% у вигляді білого масла (основи), яке містить 1% S-енантіомера, що визначається хіральною ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ); Rf = 0,35 (етилацетат/метанол = 9:1).

Приклад 12. N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)-1-метилетил]-2-(4-амінофеніл)етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 7, з N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)-1-метилетил]-2-(4-нітрофеніл)етиламіну (Приклад 6). Вихід - 89% (масляниста основа).

¹JMP (CDCl₃): 1,16 (d, 3H, C-CH₃); 2,20 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,40 (s, 3H, N-CH₃); 2,60-2,80 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,30-3,70 (br, s, 2H, NH₂); 3,70 (m, 1H, CH₂-CH₂-N); 3,82 (dd, 1H) і 4,02 (dd, 1H) (O-CH₂-CH); 6,60 (d, 2H) і 7,00 (d, 2H) (p-амінофеніл); 6,72-6,90 (m, 2H) і 7,08-7,20 (m, 2H) (Ar).

Приклад 13. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]аміно]-етил]-феніл]метансульфонамід

До охолодженого до 0°C розчину 1,44 г (4,82 ммоль) N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 7) у 50 мл дихлорметану додають 0,50 г (4,95 ммоль) тріетиламіну і потім краплями 0,63 г (5,5ммоль) метансульфонілхлориду. Після 1-годинного перемішування при 0°C реакційну суміш промивають 30мл розчину насиченого гідрокарбонату натрію і водну фазу двічі екстрагують (2 x 20мл) ДХМ. Об'єднані органічні фази двічі промивають (2 x 30 мл) водою, висушують і випарюють, одержуючи 0,44 г (94%)

маслянистої основи, вихід солі HCl-t 0,244 г (47%) у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 168-169°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 2,25 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,95 (s, 6H, N-CH₃ і S-CH₃ перекриття); 3,10 (t, 2H, CH₂-CH₂-Ar); 3,25-3,75 (m, 4H, CH₂-N-CH₂); 4,15 (t, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,85-7,05 (т, 3H, Ar); 7,14 (d, 2H) і 7,24 (d, 2H) (4-метансульфонамідофеніл); 9,75 (s, 1H, Ar-NH-S); 11,20 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 14. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)етил]аніліно]етил]-феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з [N-метил-N-(2-(2-метилфенокси)етил)-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 8). Вихід - 71% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 180-181°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,90 (d, 3H, N-CH₃); 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 3,10 (t, 2H, CH₂-CH₂-Ar); 3,25-3,80 (m, 4H, CH₂-N-CH₂); 4,44 (t, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,80-7,00 (m, 2H, Ar) і 7,15-7,30 (m, 6H) (Ar); 9,75 (s, 1H, Ar-NH-S); 11,20 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 15. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метил-етил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 9). Вихід - 56% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 224-227°C.

¹JMP (DMSO-d₆) при кімнатній температурі: 1,45 (m, 3H, C-CH₃); 2,28 (s, 6H, Ar-o-CH₃); 2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,96 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar) 3,90 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,98-4,16 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,90-7,10 (m, 3H, Ar); 7,14-7,32 (m, 4H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,90 (br,s, 1H, NH⁺).

Приклад 16. Гідрохлорид (S)-N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метил-етил]аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з (S)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 10). Вихід - 63% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 192-193°C. Згідно з аналізом хіральною ВЕРХ (колонка Chiralcel), ця речовина не містить R-енантіомеру.

¹JMP (DMSO-d₆, при кімнатній температурі): 1,45 (m, 3H, C-CH₃); 2,28 (s, 6H, Ar-o-CH₃); 2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,96 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar) 3,90 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,98-4,16 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,90-7,10 (m, 3H, Ar); 7,14-7,32 (m, 4H, Ar); 9,70 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,75 (br.s, 1H, NH⁺).

¹JMP (DMSO-d₆, 100°C): 1,45 (d, 3H, CH₃); 2,28 (s, 6H, Ar-o-CH₃); 2,88 (s, 3H, N-CH₃); 2,96 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,85 (m, 1H, CH₂-CH₂-N); 4,04 (dd, J = 10,6 і 5,1 20 Гц, 1H) і 4,14 (dd, J = 10,6 і 5,6 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,90-7,06 (m, 3H, Ar); 7,16-7,30 (m, 4H, Ar); 9,35 (s, 1H, Ar-NH-S); 11,00 (br.s, 1H, NH⁺).

Приклад 17. Гідрохлорид (R)-N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з (R)-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 11), Вихід - 55% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. -190-191°C. Згідно з аналізом хіральною ВЕРХ (колонка Chiralcel), ця речовина не містить S-енантіомеру.

¹JMP (DMSO-d₆, при кімнатній температурі): 1,45 (m, 3H, C-CH₃); 2,28 (s, 6H, Ar-o-CH₃); 2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,96 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,90 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,98-4,16 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,90-7,10 (m, 3H, Ar); 7,14-7,32 (m, 4H, Ar); 9,70 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,75 (br, s, 1H, NH⁺).

Приклад 18. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)-1-метилетил]аміно]-етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з N-метил-N-[2-(2-метилфенокси)-1-метилетил]-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 12). Вихід - 60% (сіль HCl) у вигляді білих кристалів, точка плавл. 165-167°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 1,38-1,52 (m, 3H, C-CH₃); 2,10 (s) і 2,20 (s) (повний 3H, Ar-CH₃); 2,85 (m, 3H, N-CH₃); 2,96 (s, 3H, S-CH₃); 3,05-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,94 (m, 1H, CH₂-CH-N); 4,20-4,40 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,80-7,00 (m, 2H) і 7,10-7,35 (m, 6H) (Ar); 9,72 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,70-11,00 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 19. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,3-диметилфенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

До розчину 0,82 г (2 ммоль) N-[2-(2,3-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфонамідофеніл)ацетаміду (Приклад 50) у 20мл абсолютного ТГФ з перемішуванням малими порціями додають 0,10г алюмогідриду літію, суміш кип'ятять протягом приблизно 1год. для завершення реакції. Проведення реакції супроводжують ТШХ. Після завершення надлишок реагента розкладають додаванням етилацетату, потім додають 10%-й розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивають водою, екстрагують 2N водною гідрохлоридною кислотою, кислотну фазу підлужують до рН 9 додаванням 10%-го гідрохлориду натрію і екстрагують етилацетатом, екстракт промивають водою, висушують і випарюють під зниженим тиском, одержуючи 0,56 г густого масла. Цю сиру речовину очищують,

за бажанням, колонною хроматографією, використовуючи суміш гексану і етилацетату у співвідношенні 2:1 або 1:1, що дає сіль HCl (вихід 0,38г (45%) у вигляді білих пластівців).

¹JMP (DMSO-d₆): 1,40-1,50 (m, 3H, C-CH₃); 2,00 (s), 2,08 (s) і 2,22 (s) (повний 6H, Ar-CH₃); 2,80-2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, H-CH₂-CH₂-Ar); 3,92 (m, 1H, CH₂-CH-N); 4,25-4,35 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,75-7,30 (m, 7H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,8-11,1 (m, 1H, NH⁺).

Приклад 20. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,5-диметилфенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 19, з N-[2-(2,5-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфонамідофеніл)ацетаміду (Приклад 51). Вихід - 40% (сіль HCl) у вигляді аморфного білого осаду.

¹JMP (DMSO-d₆): 1,40-1,50 (m, 3H, C-CH₃); 2,00 (s), 2,10 (s), 2,25 (s) і 2,26 (s) (повний 6H, Ar-CH₃); 2,80-2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 3,00-3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,92 (m, 1H, CH₂-CH-N); 4,20-4,35 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,60-7,30 (m, 7H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar-NH-S); 10,65-11,00 (m, 1H, NH⁺).

Приклад 21. Гідрофумарат N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2-хлорофенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 19, з N-[2-(2-хлорофенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфонамідофеніл)ацетаміду (Приклад 52). Вихід (фумарат) - 46%, точка плавл. - 152-153°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 1,12 (d, 3H, C-CH₃); 2,40 (s, 3H, N-CH₃); 2,60-2,90 (m, 4H, H-CH₂-CH₂-Ar); 2,92 (s, 3H, S-CH₃); 3,24 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,96 (dd, J = 10,0 і 6,0 Гц, 1H) і 4,10 (dd, J = 10,0 і 5,6 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,60 (s, 2H, фумарова кислота); 6,90-7,45 (m, 7H, Ar); 9,58 (s, 1H, Ar-NH-S).

Приклад 22. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]аміно]етил]-феніл]метансульфонаміду

Суміш 0,58 г (2,08 ммоль) 2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетиламіну (US 3 659 019) і 0,3 г (1,08 ммоль) N-[4-(2-брометил)феніл]метансульфонаміду (GB 971 041) плавлять при 120°C протягом 4 год., суміш очищують колонною хроматографією з елюентом дихлорметан/метанол (9:0,2), одержану речовину розтирають з гексаном і фільтрують, одержуючи основу (вихід 64% у вигляді білих кристалів), точка плавл. - 81-84°C.

¹JMP (CDCl₃): 1,14 (d, 3H, C-CH₃); 2,18 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,86 (s, 3H, S-CH₃); 2,70-3,20 (m, 5H, CH₂-CH-N-CH₂-CH₂-Ar); 3,64 (d, 2H, O-CH₂-CH); 4,0-4,6 (br, 2H, NH); 6,80-7,00 (m, 3H, Ar); 7,10-7,25 (m, 4H, Ar).

Вихід солі HCl - 60% у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 210-211°C.

Приклад 23. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[3-(2,6-диметилфенокси)пропіл]аміно]етил]-феніл]метансульфонамід

Цю сполуку готують, як у Прикладі 22, з N-метил-3-(2,6-диметилфенокси)пропіламіну (BE 626 725). Вихід (масляниста основа) - 59%.

¹JMP (COCl₂, основа): 1,96 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,26 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,35 (s, 3H, N-CH₃); 2,58-2,82 (m, 6H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-Ar); 2,92 (s, 3H, S-CH₃); 3,75 (t, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,00-6,60 (1H, NH); 6,82-7,02 (m, 3H, 2,6-диметилфеноксигрупа); 7,16 (s, 4H, 4-метан-сульфонамідофенільна група).

Вихід солі HCl - 49% у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 115-117°C.

Приклад 24. Гідрохлорид N-[4-[2-(N-метил-N-[4-(2,6-диметилфенокси)бутил]аміно]етил]-феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Приклад 22, з N-метил-4-(2,6-диметилфенокси)бутиламіну (BE 626 725). Вихід (масляниста основа) - 57%.

¹JMP (CDCl₃, основа): 1,62-1,88 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,26 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,32 (s, 3H, N-CH₃); 2,45-2,85 (m, 6H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-Ar); 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 3,75 (t, 2H, O-CH₂-CH₂); 5,30-6,30 (1H, NH); 6,82-7,02 (m, 3H, 2,6-диметилфеноксигрупа); 7,16 (s, 4H, 4-метансульфонамідофенільна група).

Вихід солі HCl - 42,0% у вигляді сильно гігроскопічних білуватих кристалів.

Приклад 25. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]бензаміду

До розчину 0,2 г (0,64 ммоль) N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 9) у 1,7мл ацетонітрилу з перемішуванням додають 0,11мл (0,768 ммоль) тріетиламіну, потім 0,082 мл (7,04 ммоль) бензоїлхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній (або нижчій, або вищій, якщо необхідно) температурі і після завершення реакції випарюють під зниженим тиском. До залишку додають 10 мл води і рН доводять до лужності доданням розчину гідроксиду натрію, тричі екстрагують (3 x 20 мл) етилацетатом, органічну фазу промивають 50 мл води, висушують і випарюють, одержуючи 0,24 г масла (90%).

¹JMP (COCl₃): 1,16 (d, 3H, C-CH₃); 2,25 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,45 (s, 3H, N-CH₃); 2,65-2,85 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,26 (sx, 1H, CH₂-CH-N); 3,64 (dd, J = 9,5 і 6,1 Гц, 1H) і 3,84 (dd, J = 9,5 і 5,6 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,80-7,00 (m, 3H, Ar); 7,10 (d, 2H) і 7,80 (d, 2H) (p-бензоїламінофенільна група); 7,25-7,45 (гг, 3H) і 7,56 (d, 2H)

(бензоільна група); 8,70 (s, 1H, NH).

Вихід солі HCl - 0,19 г (66%) у вигляді білих кристалів, точка лавл. - 108-111°C.

Приклад 26. Моногідросескідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]аміно]етил]феніл]acetamide

Цю сполуку готують, як у Прикладі 25, з ацетилхлориду як ацилюючого агенту. Вихід (сіль) - 68% у вигляді білих кристалів, точка лавл. - 104-106°C.

Аналіз для $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1,5HCl \cdot H_2O$ (молекулярна маса 427,20): за розрахунком: C 61,85; H 7,90; N 6,56; Cl 12,44; H₂O 4,22 %; одержано: C 61,79; H 7,74; N 6,34; Cl 13,96; H₂O 4,70 %.

¹ЯМР (DMSO-d₆): 1,40-1,50 (m, 3H, C-CH₃); 2,05 (s, 3H, Ac); 2,15 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,80-2,90 (m, 3H, N-CH₃); 2,90-3,60 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,85 (m, 1H, CH₂-CH₂-N); 4,05-4,15 (m, 2H, O-CH₂-CH); 6,80-7,05 (m, 3H, Ar); 7,15-7,25 (m, 2H) і 7,55-7,65 (m, 2H) (p-ацетамінофеніл), 10,15 (s, 1H, Ar-NH-CO); 11,22 (br, 1H, NH⁺).

Приклад 27. Напівгідрат сескідрохлориду 1-метил-3-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]аміно]етил]феніл]тіомочевини

До розчину 0,30 г (0,96 ммоль) N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-амінофеніл)етиламіну (Приклад 9) у 2,5 мл діоксану додають 0,077 г (1,05 ммоль) метилізоціанату, реакційну суміш перемішують при кімнатній (або нижчій, або вищій, якщо необхідно) температурі. Після завершення реакції розчинник випарюють під зниженим тиском, залишок очищують колонною хроматографією або перетирають з невеликою кількістю n-гексану, декантують, до масла додають 10 мл води і доводять рН до лужності додаванням розчину (якщо необхідно) гідроксиду натрію. Одержану речовину тричі екстрагують (3 x 20 мл) етилацетатом, об'єднану органічну фазу промивають 50 мл води, висушують і випарюють, одержуючи 0,18 г (48 %) маслянистої основи.

¹ЯМР (CDCl₃): 1,16 (d, 3H, C-CH₃); 2,26 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,42 (s, 3H, N-CH₃); 2,65-2,90 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,10 (d, 3H, NH-CH₃); 3,25 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,62 (dd, J = 9,3 і 6,1 Гц, 1H); і 3,85 (dd, J = 9,3 і 5,9 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,04 (d, CS-NH-CH₃); 6,85-7,00 (m, 3H, Ar); 7,12 (d, 2H) і 7,26 (d, 2H) (p-тіоуреїдофенільна група), 8,00 (s, 1H, Ar-NH-CS).

Вихід солі - 0,136 г (31%) у вигляді гігроскопічних білих кристалів, точка лавл. - 120-122°C.

Аналіз для $C_{22}H_{31}N_3OS \cdot 1,5HCl \cdot 0,5H_2O$ (молекулярна маса 449,17): за розрахунком: C 58,82; H 7,52; N 9,35%;

одержано: C 58,87; H 7,61; N 8,66%.

Приклад 28. 1-етил-3-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]аміно]-етил]-феніл]мочевина

Цю сполуку готують, як у Прикладі 27, з етилізоціанату. Вихід (масляниста основа) - 59%.

¹ЯМР (CDCl₃): 1,05 (t, 3H, CH₂-CH₃); 1,15 (d, 3H, CH-CH₃); 2,28 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,40 (s, 3H, N-CH₃); 2,60-2,80 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,08-3,28 (m, 3H, N-CH₂-CH₃ і CH₂-CH-N); 3,58 (dd, J = 9,1 і 6,5 Гц, 1H) і 3,86 (dd, J = 9,1 і 5,8 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,00 (t, 1H, CO-NH-CH₂); 6,82-7,02 (m, 3H, o-диметилфеноксигрупа); 7,05 (d, 2H) і 7,22 (d, 2H) (p-етилуреїдофенільна група); 7,90 (s, 1H, Ar-NH-CO).

Приклад 29. N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-[4-(N-етиламіно)феніл]-етиламін

Цю сполуку готують, як у Прикладі 19, з N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]аміно]етил]феніл]ацетаміду (Приклад 26). Вихід (масляниста основа) - 60%.

¹ЯМР (COCl₂, основа): 1,17 (d, 3H, CH-CH₃); 1,21 (t, 3H, CH₂-CH₃); 2,30 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,42 (s, 3H, N-CH₃); 2,60-2,80 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,11 (q, 2H, N-CH₂-CH₃); 3,01 (m, 1H, CH₂-CH-N); 3,59 (dd, J = 9,1 і 6,7 Гц, 1H) і 3,86 (dd, J = 9,1 і 5,6 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,54 (d, 2H) і 7,01 (d, 2H) (p-етиламінофенільна група); 6,86-7,06 (m, 3H, o-диметилфеноксигрупа).

Приклад 30. N-[4-[2-[N-пропіл-N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]аміно]-етил]феніл]-метан-сульфонамід

Цю сполуку готують, як у Прикладі 22, з N-[2-(2,6-диметилфенокси)етил]пропіламіну (EP 152 131). Вихід (масляниста база) - 25%.

¹ЯМР (CDCl₃, основа): 0,88 (t, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 1,52 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 2,27 (s, 6H, Ar-CH₃); 2,60 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 2,70-2,90 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 2,99 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-N); 3,85 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-N); 6,85-7,05 (m, 3H, 2,6-диметилфеноксигрупа); 7,16 (s, 4H, p-метансульфонамідофенільна група).

Приклад 31. Гідрохлорид N-[4-[2-[N-метил-N-[2-(2-ізопроптіфенокси)-1-метилетил]-аміно]етил]феніл]метансульфонаміду

Цю сполуку готують, як у Прикладі 22, з N-метил-2-(2-ізопропілфенокси)-1-метил-етиламіну (Приклад 49). Вихід (масляниста основа) - 52%.

¹ЯМР (COCl₂, основа): 1,12-1,22 (m, 9H, CH-CH₃ і Ar-CH(CH₃)₂); 2,41 (s, 3H,

N-CH₃); 2,70-2,80 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar); 3,15-3,40 (m, 2H, CH₂-CH-N і Ar-CH-(CH₃)₂); 3,81 (dd, J = 9,3 і 6,4 Гц, 1H) і 4,00 (dd, J = 9,3 і 5,4 Гц, 1H) (O-CH₂-CH); 6,77 (dd, J = 8,0 і 1,0 Гц, 1H); 6,92 (td, J=7,5 і 1,0 Гц, 1H); 7,10-7,25 (m, 6H) (Ar).

Вихід солі HCl - 38% у вигляді білих кристалів, точка плавл. - 86-89°C.

Приготування вихідних матеріалів

Приклад 32. 4-(метансульфонамідо)фенілоцтова кислота

У розчині 5,44 г (53 ммоль) карбонату натрію у 36 мл води, розчиняють 3,2 г (20 ммоль) 4-амінофенілоцтової кислоти і одною порцією додають 1,7 мл (2,48 г, 22 ммоль) метансульфонілхлориду. Суміш гріють при 85°C протягом 4 год. і після охолодження і підкислення концентрованою гідрохлоридною кислотою до pH 3 охолоджують у холодильнику протягом ночі, фільтрують, промивають водою і висушують, одержуючи 2,7 г сирової речовини, яку рекристалізують з 6 мл гарячої води, одержуючи 2,40 г бажаної сполуки у вигляді бежевих пластинчастих кристалів (53%), точка плавл. - 145-147°C.

¹JMP (DMSO-d₆): 2,95 (s, 3H, S-CH₃); 3,48 (s, 2H, Ar-CH₂-CO), 7,10 (d, 2H) і 7,18 (d, 2H) (Ar); 9,65 (br, 1H, NH); 12,25 (br, 1H, COOH).

Приготування сполук формули (V)

Приклад 33. 1-(2,5-диметилфенокси)-2-пропанол

До розчину 3,67 г (30 ммоль) 2,5-диметилфенолу у 16 мл 96%-го етанолу, додають 2,61 г (45 ммоль) пропіленоксиду і 0,44 г (3,2 ммоль) карбонату калію і утворену суспензію кип'ятять з перемішуванням протягом 6 год. Після фільтрування реакційну суміш промивають етанолом, і під зниженим тиском випарюють розчинник, одержуючи сирю речовину (вихід 100%), яку очищують дистиляцією під зниженим тиском і одержують безбарвну рідину (вихід 85%) з точкою кипіння 104-107°C (при 0,26 кПа); Rf= 0,1 (толуол).

Приклад 34. (R)-1-(2,6-диметилфенокси)-2-пропанол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 33, з 2,6-диметилфенолу і R(+)-пропіленоксиду. Вихід сирової речовини - 100%. За даними хіральної ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ), ця речовина має хімічну чистоту 74,4% і не містить S-енантіомеру.

Приклад 35. (S)-1-(2,6-диметилфенокси)-2-пропанол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 33, з 2,6-диметилфенолу і S(-)-пропіленоксиду. Вихід сирової речовини - 100%. За даними хіральної ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ), ця речовина має хімічну чистоту 78% і не містить R-енантіомеру.

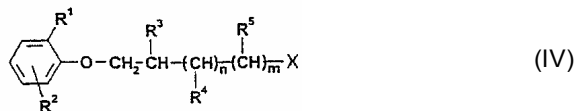
Приклад 36. 1-(2-ізопропілфенокси)-2-пропанол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 33, з 2-ізопропілфенолу і пропіленоксиду. Вихід сирової речовини - 100%; Rf = 0,1 (толуол),

Приготування сполук формули (IV)

Загальний спосіб:

До розчину 30ммоль сполуки формули (V) у 10 мл піридину з перемішуванням при кімнатній температурі додають 7,63 г (40 ммоль) 4-толуолсульфонілхлориду. Після 3-годинного перемішування реакційну суміш вливають у 55 мл води, речовину двічі екстрагують (2 x 40 мл) етилацетатом, органічну фазу двічі промивають (2 x 25 мл) 2 N гідрохлоридною кислотою, двічі (2 x 20 мл) водою, двічі (2 x 20 мл) 1N розчином карбонату натрію і нарешті тричі (3 x 20 мл) водою. Після випарювання розчинника (якщо це необхідно) залишок кристалізують з суміші гексану і діізопропілового етеру. У цей спосіб готують сполуки формули (IV)



у яких R¹, R², R³ наведено у табл. 10, m = n = 0, а X - 4-толуолсульфонілоксигрупа.

Приготування сполук формули (II)

Загальний спосіб:

Після проведення реакції 30 ммоль належним чином заміщених сполук формули (IV) (у яких X - галоген або 4-толуолсульфонілоксигрупа) з 60 мл 33%-го етанольного метиламіну або заміщеного аміну при 100°C у закритій трубці протягом 5 год. реакційну суміш піддають випарюванню, одержане масло вносять у 40 мл 2N водної гідрохлоридної кислоти і промивають етилацетатом (10 мл). pH водної фази доводять до 5 розчином 1N гідроксиду натрію, суміш тричі екстрагують (3 x 50 мл) ДХМ, органічну фазу двічі промивають (2 x 40 мл) водою, висушують і фільтрують. Після випарювання розчинника одержане масло перетворюють у сіль або очищують дистиляцією під зниженим тиском або використовують у сирій формі.

У цей спосіб готують сполуки формули (II), у яких R¹, R², R³, R⁶ наведено у табл. 11, am = n = 0.

Приготування сполук формули (III)

Приклад 50. N-[2-(2,3-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфонамідофеніл)ацетамід

До розчину 0,80 г (3,5 ммоль) 4-метансульфонамідофенілоцтової кислоти (Приклад 32) у 20 мл N,N-ДМФ додають 0,46 мл (0,42 г, 4,2 ммоль) 4-метилморфоліну, суміш охолоджують до -10°C і додають 0,65 мл (0,70 г, 5 ммоль) ізобутилхлорформату. Через 10 хвил. додають охолоджений до -10°C розчин 0,68 г (3,5 ммоль) N-метил-2-(2,3-диметилфенокси)-1-метил-етиламіну (Приклад 44) у 3 мл ДМФ, рН суміші доводять до 8,5 доданням тріетиламіну, реакційну суміш при -10°C перемішують протягом 1 год., і при 0°C протягом 1 год., після чого розчинник випарюють під зниженим тиском. Твердий залишок підлучують доданням водного розчину аміаку і розділяють між водою і етилацетатом, водну фазу двічі промивають етилацетатом, об'єднану органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, що дає 1,13 г аморфної речовини, яку можна використовувати у подальших реакціях без подальшого очищення. Вихід - 80%.

¹ЯМР (CDCl₃): 1,18-1,38 (m, 3H, C-CH₃); 2,10-2,20 (m, 3H) і 2,25-2,35 (m, 3H) (Ar-CH₃); 2,85-3,05 (m, 6H, N-CH₃ і S-CH₃); 3,72-4,05 (m, 4H, O-CH₂-CH і CO-CH₂-Ar); 4,45 (m) і 5,15 (m) (повний 1H, CH₂-CH-N); 6,70 (dd, 1 H), 6,83 (t, 1H) і 7,05 (dd, 1H) (2,3-диметилфеноксигрупа); 7,10-7,22 (m, 4H, 4-метансульфонамідофенільна група); 7,50 (s, 1H, Ar-NH-S).

Приклад 51. N-[2-(2,5-диметилфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфонамідофеніл)ацетамід

До розчину 0,52г (2,7 ммоль) N-метил-2-(2,5-диметилфенокси)-1-метилетиламіну (Приклад 45) у 15мл тетрагідрофурану додають 0,63 г (2,7 ммоль) 4-метансульфонамідофенілоцтової кислоти (Приклад 32) і 0,63 г (3,05 ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Після фільтрування суміші фільтрат випарюють під зниженим тиском і одержану біложовту смолу (приблизно 4,5 г) очищують колонною хроматографією з елюентом етилацетат/гексан і одержують 0,76 г (70%) аморфної речовини.

¹ЯМР (CDCl₃): 1,18-1,36 (m, 3H, C-CH₃); 2,10-2,18 (m, 3H) і 2,25-2,35 (m, 3H) (Ar-CH₃); 2,84-3,04 (m, 6H, N-CH₃ і S-CH₃); 3,66 (s) і 3,80 (s) (повний 2H, CO-CH₂-Ar); 3,85-4,05 (m, 2H, O-CH₂-CH); 4,44 (m) і 5,10 (m) (повний 1H, CH₂-CH-N); 6,56-6,62 (m, 1H), 6,62-6,74 (m, 1H) і 6,96-7,04 (m, 1H) (2,5-диметилфеноксигрупа); 7,05-7,20 (m, 4H, p-метансульфонамідофенільні група); 7,50-7,80 (m, 1H, Ar-NH-S).

Приклад 52. N-[2-(2-хлорфенокси)-1-метилетил]-N-метил-2-(4-метансульфоніламідофеніл)ацетамід

Цю сполуку готують, як у Прикладі 50, з N-метил-2-(2-хлорфенокси)-1-метилетиламіну (FR. М. 5 912). Вихід - 68% у вигляді аморфної речовини.

¹ЯМР (CDCl₃): 1,25-1,40 (m, 3H, C-CH₃); 2,90-3,00 (гл) і 3,12 (s) (повний 6H, N-CH₃ і S-CH₃); 3,70 (s) і 3,85-4,20 (m, повний 4H, O-CH₂-CH і CO-CH₂-Ar); 4,52 (m) і 5,08 (m) (повний 1H, CH₂-CH-N); 6,85-7,40 (m, 8H, Ar); 7,45-7,60 (m, 1H, Ar-NH-S).

ТАБЛИЦЯ 1. Дослідження ефективності сполук за провідністю імпульсів і ЕПР на ізольованих правих вентрикулярних трабекулах

Приклад (10 мкМ)	N	Подовження (%) часу проведення імпульса		Подовження (%) ЕПР	
		1 Hz	3 Hz	1 Hz	3 Hz
9 (2 мкМ)	12	+38,0±3,5	+51,3±4,9	+31,8±2,5	+39,4±5,0
15	16	+42,0±7,5	+73,8 ±8,3	+22,8±1,3	+31,3±1,6
15 (2 мкМ)	8	+11,1±2,2	+13,4±2,8	+11,6±1,2	+13,6±2,9
16	12	+26,9±3,1	+39,7±3,1	+10,7±0,7	+14,3±1,7
17	12	+32,5±6,0	+35,1±5,9	+12,1±0,9	+17,1±2,1
18	12	+18,5±2,4	+21,7±4,0	+9,9±0,8	+14,0±1,3
20	12	+20,3±2,7	+24,5±3,5	+8,4±0,3	+12,6±0,6
22	12	+22,6±4,1	+28,3±5,3	+12,3±1,3	+18,1±1,8
23	12	+25,0±3,9	+25,0±4,2	+10,8±1,1	+14,9±1,4
24	12	+69,0±11,9	+82,9±11,0	+13,8±1,7	+18,4±1,2
25	12	+18,8±2,0	-8,8±3,1	+11,7±1,2	+17,0±1,3
Мексилетин (10 мкМ)	6	+3,9±1,8	+18,8±2,5	-1,9±1,7	+8,9±5,4
d-сotalоп (30 мкМ)	8	-4,5±5,1	-3,7±4,7	+12,4±2,3	+7,1±2,7

ТАБЛИЦЯ 2. Дія тестованих сполук на параметри потенціалу дії правих вентрикулярних папілярних м'язів собак

Приклад (5 мкМ)	ПС мВ	АПД мВ	ЧР ₅₀ ms мс	ЧР ₉₀ ms мс	V _{max}	Recovery			
						T _{recovery} мс	Ампл, V/s	Плато V/s	Ампл/Плато V/s
Контроль	-91	111	254	305	215				
9 (1 мМ)	-91	110	285	342	200	307,4 (Gy)	132,4	216,5	0,61
Контроль	-88	113	214	247	244		58,7	231,8	0,25
14	-90	114	214	257	232	111,4 (Gy)			
Контроль	-84	107	195	234	206		83,6	245,5	0,35
15	-85	106	210	261	203	270,1 (Gy)			
Контроль	-85	103	193 1	228	209	<30	75,8	196,4	0,39
16	-86	105	95	244	199	249,5 (Gy)			
Контроль	-87	107	194	230	193		85,2	173,7	0,52
17	-87	106	203	249	169	390,4 (Gy)			
Контроль	-84	102	211	250	183		136,3	232,8	0,58
22	-80	100	215	260	159	337,8 (Gy)			
Контроль	-83	110	191	225	207		120,9	195,9	0,62
26	80	105	200	250	195	199 (Gy)			
Контроль	-72	90	196	232	146		78	147,9	0,53
27	-71	88	210	250	117	161,8 (Gy)			
Контроль	-92	115	236	264	216				
Мексилетин (10 мкМ)	-92	115	244	270	193	214,1 (Gy)	84,0	186,5	0,45
Контроль	-79	100	186	214	227		-	-	-
Дофетилід (1 мкМ)	-76	96	218	252	212	-	-	-	-

ЧР₅₀ - час 50%-ої реполяризації; ЧР₉₀ - час 90%-ої реполяризації; V_{max} - максимальна частота деполяризації;
T_{recovery} - константа часу відновлення V_{max}; Gy - кінетика швидкого відновлення,

ТАБЛИЦЯ 3. Дія сполуки Прикладу 15 на потенціал дії на волокнах Пуркінє, виділених

з серця собаки

Параметр	N	Контроль	Приклад 15 2 мкМ
МДП (мВ)	3	-82,0±2,1	-81,7±2,4
АПД (мВ)	3	111,3±3,8	112,7±3,9
ЧР ₅₀ (мс)	3	261,7±36,2	180,7±14,8
ЧР ₉₀ (мс)	3	468,0±81,1	400,0±47,4
V _{max} (V/s)	3	397,3±25,4	392,3±23,7

МДП - максимальний діастолічний потенціал,

АПД - амплітуда потенціалу дії,

ЧР₅₀ - час 50%-ої реполяризації,ЧР₉₀ - час 90%-ої реполяризації,V_{max} - максимальна частота деполяризації,

N - повна кількість тварин у групі.

ТАБЛИЦЯ 4. Дія сполуки Прикладу 15 (5 мкМ) на потенціал дії на вентрикулярному м'язі і волокнах Пуркінєє серця собаки при частоті стимуляції 1 Гц

Параметр		Вентрикулярний м'яз		Волокно Пуркінєє	
		Контрольний	Приклад 15	Контрольний	Приклад 15
		N=6		N=6	
ПС (мВ)		-84,3±1,4	-84,5±1,3	-87,7±1,3	-86,0±2,0
АПД (мВ)		106,8±2,2	106,3±2,0	118,7±0,9	111,0±2,4*
ЧР ₅₀ (мс)		195,0±6,7	209,5±7,1*	313,5±26,0	121,3±13,8*
ЧР ₉₀ (мс)		234,2±9,4	260,5±6,5*	461,5±26,5	279,0±11,2*
V _{max} (V/s)		206,0±3,5	203,0±1,4	577,5±35,9	439,3±34,4*
V _{max}	час відновлення Т(мс)	<30ms	270,1±14,4		
V _{max}	час відновлення амплітуди (V/s)	-	83,6±13,5 (3,5 ±5%)	-	-
V _{max}	час відновлення фази плато (V/s)	-	245,5±28,0	-	-

* p < 0,05

N - повна кількість тварин у групі

ТАБЛИЦЯ 5. Дані гострої токсичності тестованої сполуки Прикладу 15 і мексилетину як еталонної сполуки

Сполука	Спосіб уведення	Доза мг/кг	Смертність	ЛД ₅₀ (мг/кг) (причина смерті)
Приклад 15	вн. червн.	150	1/10	170,4 (154,3-188,2) (респіраторний параліч)
		175	7/10	
		200	9/10	
	орально	500	0/5	550-650 (респіраторний параліч)
		600	2/5	
		700	5/5	
Мексилетин	вн. червн.			130 (респіраторний параліч)
	орально			300 (респіраторний параліч)

ТАБЛИЦЯ 6, 7. Дослідження оклюзійних і реперфузійних аритмій, викликаних лігуванням коронарної артерії у анестезованих кроликів

Оклюзія	Без аритмії	ВФ	ВТ	Без змін	Бігемія	СВЕ	БЗ+Б+СВЕ	БРД	Смерть
Контрольн.	2/11 (18%)	5/11 (45%)	1/11 (9%)	3/11 (27%)	6/11 (55%)	8/11 (73%)	9/11 (82%)	0/11 (0%)	5/11 (45%)
d-сotalол*	5/11 (45%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)	2/11(18%)	6/11 (55%)	3/11 (27%)	6/11 (55%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
Приклад 15**	2/11 (18%)	3/11 (27%)	2/11 (18%)	1/11 (9%)	4/11 (36%)	9/11 (82%)	9/11 (82%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)

Реперфузія	Без аритмії	VF	VT	Без змін	Бігемія	СВЕ	БЗ +Б+СВЕ	БРД	Смерть
Контрольн.	0/6 (0%)	4/6 (67%)	4/6 (67%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)	3/6 (50%)
d-сotalол*	3/11 (27%)	2/11 (18%)	4/11 (36%)	7/11 (64%)	6/11 (55%)	8/11 (73%)	8/11 (73%)	0/11 (0%)	2/11 (18%)
Приклад 15**	3/11 (27%)	3/11 (27%)	4/11 (36%)	1/11 (9%)	2/11 (18%)	5/11 (45%)	6/11 (55%)	1/11 (9%)	3/11 (27%)

* - 3.0 мг/кг; ** - 0.03 мг/кг; ВТ - вентрикулярна тахікардія; ВФ - вентрикулярна фібриляція;
СВЕ - спорадична вентрикулярна екстрасистола; БРД - брадикардія.

ТАБЛИЦЯ 8. Дослідження оклюзійних і реперфузійних аритмій, викликаних лігуванням коронарної артерії у анестезованих собак

Сполука	N	Оклюзія			Реперфузія	виживання
		ЕС	ВТ	ВФ	ВФ	
Контрольн.	10	327±22	10/10 100%	6/10 60%	4/4 100%	0/7 0%
d-сotalолі (3 мг/кг)	10	128±14	5/10 50%	3/10 30%	2/7 29%	5/10 50%
Приклад 15 (1 мг/кг)	8	36,6±84,1	1/8 12,5%	1/8 12,5%	0/7 0%	7/8 87,5%

ЕС - екстрасистола; ВТ - вентрикулярна тахікардія; ВФ - вентрикулярна фібриляція; N - повна кількість тварин у групі.

ТАБЛИЦЯ 9. Виживаність і виникнення аритмій при попередньому лікуванні d-сotalолом або сполукою Прикладу 15 протягом перших 15 хвил, ішемії, викликаної оклюзією коронарної артерії у неанестезованих щурів

Група	N	Виживаність		Поява аритмій, n/%					Аритмія Балів
		15 хвилин n/%	16 годин n/%	Без аритмії	ВФ	ВТ	Інше	БРД	
Контрольн.	16	4/25	3/19	0/0	15/94	15/94	8/50	3/19	5,6±0,27
Сполука Прикладу 15, 25 мг/кг, орально	16	8/50	7/44	3/19	10/63*	12/75	9/56	2/12	3,94±0,64*
d-сotalол, 25 мг/кг, орально	7	2/29	2/29	0/0	7/100	7/100	3/43	2/29	5,71±0,18
d-сotalол, 50 мг/кг орально	10	1/10	0/0	0/0	1/100	10/100	4/40	1/10	5,90±0,10

N - повна кількість тварин у групі; n - кількість тварин з адекватною реакцією; ВФ - вентрикулярна фібриляція; ВТ - вентрикулярна тахікардія; Інше - вентрикулярна екстрасистола, бігемія, відсутність змін; БРД - брадикардія, * означає статистично значуще відхилення: P < 0,05.

ТАБЛИЦЯ 10

Приклад	R ¹	R ²	R ³	Вихідна сполука	Вихід (%)	Точка плавл. (°C)	Інше
37	2-CH ₃	5- CH ₃	CH ₃	1-(2,5-диметилфенокси)-2-пропанол (Приклад 33)	60	58-59	
38	2-CH ₃	3- CH ₃	CH ₃	1-(2,3-диметилфенокси)-2-пропанол ^a	80	71-72	
39	2-CH ₃	6- CH ₃	(R)- CH ₃	(R)-1-(2,6-диметилфенокси)-2-пропанол (Приклад 34)	64	78-80	$\alpha_D^{20} = +33.8^\circ$ (c = 1, метанол)
40	2-CH ₃	6- CH ₃	(S)- CH ₃	(S)- 1-(2,6-диметилфенокси)-2-пропанол (Приклад 35)	64	78-80	$\alpha_D^{20} = -33.8^\circ$ (c = 1, метанол)
41	2-CH ₃	H	CH ₃	1-(2-метилфенокси)-2-пропанол ^b	79	51-62 подовжене	
42	2-CH- -(CH ₃) ₂	H	CH ₃	1-(2-ізопропілфенокси)-2-пропанол (Приклад 36)	29	36-37	

a: S. Honma et al., Chem. Pharm. Bull. 25, 1843-1850 (1977)

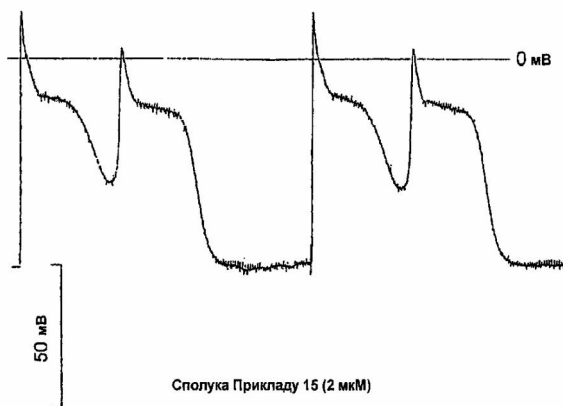
b: FR 1 386 347

ТАБЛИЦЯ 11

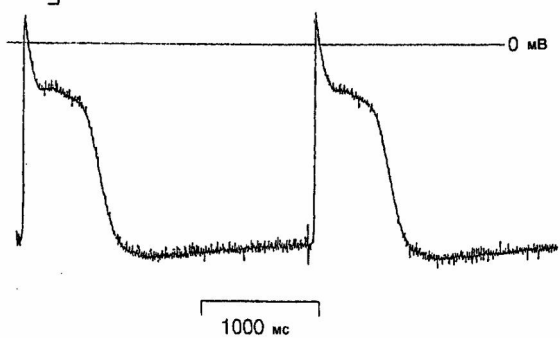
Приклад	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Вихідна сполука	Вихід (%)	Точка плав
43	2-CH ₃	H	H	CH ₃	2-(2-метилфенокси)етилбромід ^a	87	177-178
44	2- CH ₃	3- CH ₃	CH ₃	CH ₃	[2-(2,3-диметилфенокси)-1-метилетил]-4- -толуолсульфонат (Приклад 38)	основа 70	сіль HBr 146-149
45	2- CH ₃	5- CH ₃	CH ₃	CH ₃	[2-(2,5-диметилфенокси)-1-метилетил]-4- -толуолсульфонат (Приклад 37)	фумарат 65	фумарат 100-102
46 ^b	2- CH ₃	6- CH ₃	(R)- CH ₃	CH ₃	(S)-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-4- -толуолсульфонат (Приклад 40)	основа 88	сіль HCl 187-188*
47 ^b	2- CH ₃	6- CH ₃	(S)- CH ₃	CH ₃	(R)-[2-(2,6-диметилфенокси)-1-метилетил]-4- -толуолсульфонат (Приклад 39)	основа 84	сіль HBr 188-189**
48	2- CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	[2-(2-метилфенокси)-1 метилетил]-4- толуолсульфонат (Приклад 41)	основа 89	сіль HBr 106-107
49	2-CH- -(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	[2-(2-ізопропілфенокси)-1-метилетил]-4- толуолсульфонат (Приклад 42)	основа 96	сіль HCl 81-83

^a: Beilstein 6, 532; ^b: DE 2 524363*: 46. $\alpha_D^{20} = -5.0^\circ$ (c = 1, метанол); ** 47. $\alpha_D^{20} = +4.0^\circ$ (c = 1, метанол).

Контроль
дофетилід (1 мкМ) + BaCl₂ (20 мл)

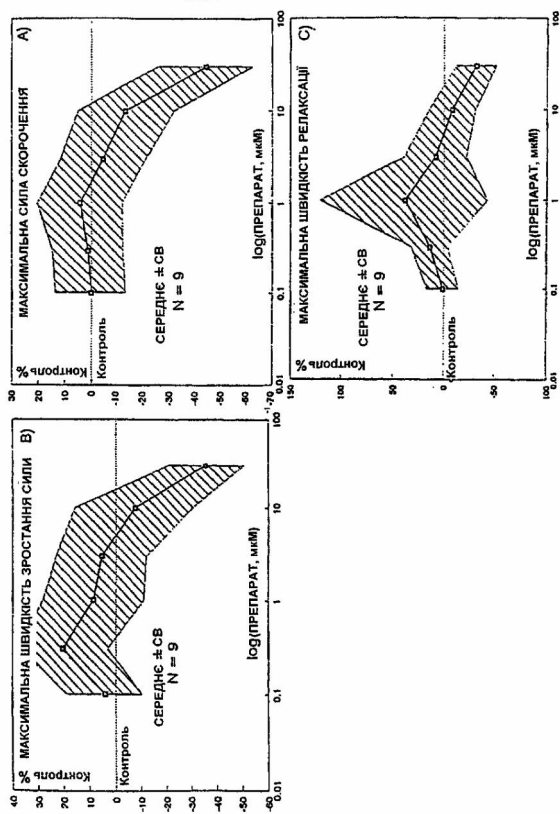


Сполука Прикладу 15 (2 мкМ)



1000 мс

Фіг. 1



Фіг. 2