

(19)



(10) **LT IP1687 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1687**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **8705150, 1987 12 23, SE**
PCT/SE88/00691, 1988 12 20, SE
4614813, 1989 08 22, SU

(71) Pareiškėjas:
AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE

(72) Išradėjas:
Olle ALMGREN, SE
Bernt Goeran Duke DUKER, SE
Gert STRANDLUND, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/275**
A61K 31/095
A61K 31/55
A61K 31/554
A61P 9/00
C07C 255/00
C07C 315/00
C07C 317/00
C07C 319/00
C07C 323/00
C07D 207/00
C07D 211/00
C07D 223/00
C07D 281/00
C07D 295/00

(54) Pavadinimas:

Naujos antiaritminės medžiagos, jų gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

—

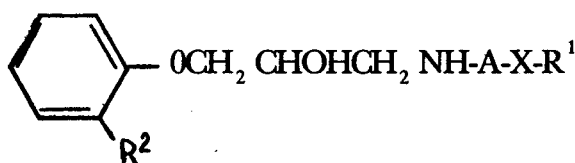
NAUJOS ANTIARITMINĖS MEDŽIAGOS I

Šis išradimas liečia naujus, farmakologiškai aktyvius junginius ir jų gavimo būdus. Išradimas taip pat liečia farmacinės kompozicijas, į kurių sudėtį įeina minėti junginiai, ir jų farmakologinio panaudojimo būdus.

Šio išradimo tikslas yra pateikti medžiagas, naudojamas įvairios etiologijos širdies aritmijų gydymui.

Ankstesnis žinomas lygis

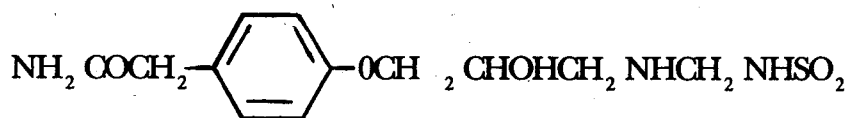
Patente GB 1 433 920 atskleidžiami junginiai, turintys formulę



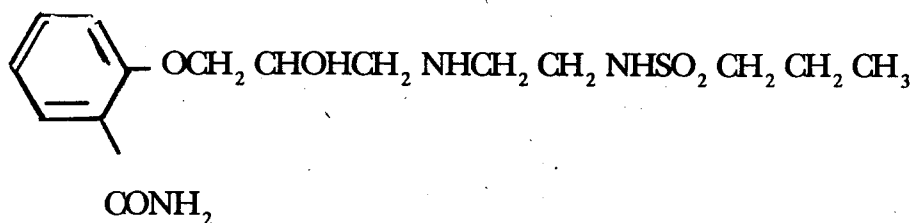
kurioje R_1 yra alkilo, cikloalkilo arba arilo grupė, R_2 yra halogenas, CN ar NO_2 grupė, A yra alkileno grupė, turinti 2 - 6 anglies atomus ir X yra -S-, -SO- arba - SO_2 - grupė.

Šie junginiai pasižymi B - adrenalina blokuojančiu aktyvumu.

Patente GB 1 457 876 tarp kitų aprašomi tokie junginiai:



ir



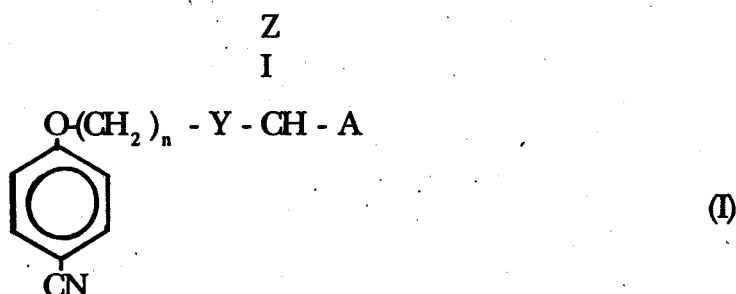
Šie junginiai taip pat pasižymi β -adrenalina blokuojančiu aktyvumu.

Išradimo aprašymas

Šis išradimas susijęs su naujais junginiais, skirtais įvairios etiologijos širdies aritmijų gydymui.

Išradimo objektu yra pateikimas antiaritmikų, kurie turi mažesnę pašalinę efektą, negu jau egzistuojantys antiaritmikai. Junginiai, pavyzdžiui, privalo neturėti neigiamo inotropinio poveikio ir net gali būti teigiamai inotropiški. Be to, junginiai turi atskirti antiaritminių efektą nuo centrinės nervų sistemos ir virškinamojo trakto efektų.

Šio išradimo junginiai apibūrinami bendra formule



ir atitinkamai jų raceminiai mišiniai arba stereoizomerai bei jų farmaciškai tinkamos druskos, kai formulėje

n yra 0,1 arba 2

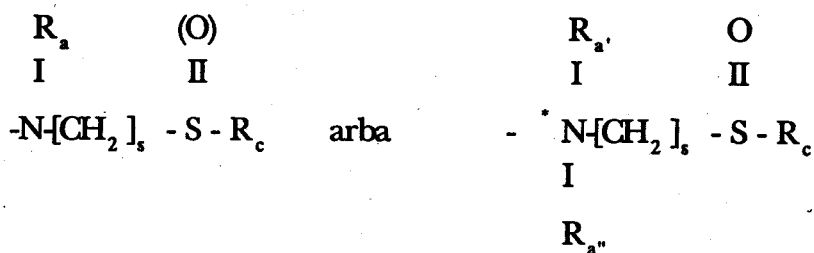
Y yra $[\text{CH}_2]_m$, CHOH , CHOCH_3 , CHNHR arba CHF ,

m yra lygus 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas arba etilas,

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti, tiesi ar iššako jusi alkilo grupė, turinti 1 - 3 anglies atomus,

A yra grupė



kuriuose

R_a yra tiesi arba iššako jusi hidroksialkilo arba alkilo grupė, turinti 1 - 5 anglies atomus ir pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau fluoro atomų,

R_c yra soti ar nesoti, tiesi ar iššako jusi alkilo grupė, turinti 1 - 4 anglies atomus ir pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau fluoro atomų,

R_n yra toks pat, kaip ir R_1 ir nepriklauso nuo R_n .

R_n yra toks pat, kaip ir R_1 ir nepriklauso nuo R_n .

p yra lygus 0,1 arba 2,
s yra lygus 2,3,4 ar 5.

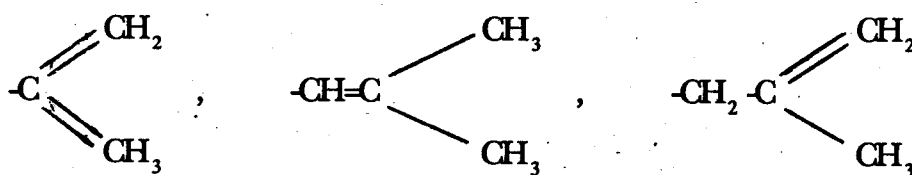
Halogeno atomais I formulėje yra fluoras, chloras, bromas ir jodas.

I formulėje alkilo grupės, tiesios ir sočios, yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas.

I formulėje alkilo grupės, tiesios ir nesočios, yra,
pavyzdžiui, vinilas, alilas, propenilas, $-C=CH$, $-CH_2-C=CH$ ir $-C=OCH_3$.

I formulėje alkilo grupės, išsišakojusios ir sočios, yra,
pavyzdžiui, i-propilas, s-butilas, i-butilas, t-butilas.

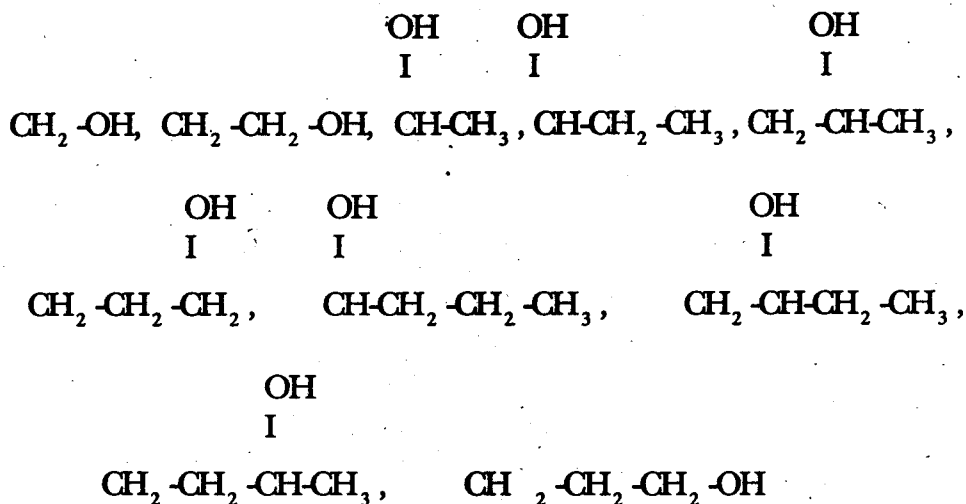
I formulėje alkilo grupės, išsišakojusios ir nesočios yra,
pavyzdžiui



I formulėje alkilo grupės, kurios yra pakeistos fluoru, yra, pavyzdžiui 1 - 3 H, pakeistas į F nurodytose alkilo grupėse,

* kurios yra tiesios ir sočios arba išsišakojusios ir sočios, pavyzdžiui $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CF_2CH_3$ ir kt.

I formulėje alkilo grupės, kurios yra pakeistos hidroksilu, yra, pavyzdžiui



Pageidautinos išradimo junginių grupės gaunamos tada, kai

$$n = 1,$$

Y yra CHOH, CHF arba $(\text{CH}_2)_m$,

kur $m = 1$,

Z yra vandenilis



A yra $-\text{N}[\text{CH}_2]_s - \text{S} - \text{R}_c$, kurioje

R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$,

R_c yra C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$,

s yra 3, 4,

p yra 0, 1, 2

Ypač pageidautiniais junginiais yra sulfoksidai, ty, kai $p = 1$. Kitais ypač pageidautiniais šios grupės junginiais yra tokie, kuriuose

Y yra CHOH ar $(\text{CH}_2)_m$,

R_a yra C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

s yra 3,

p yra 1,

R_c yra C_3H_7 .

Tinkamu junginiu taip pat gali būti ketvirtinio azoto junginys, gaunamas nurodytuosius junginius alkilinant amino grupe.

Pageidautiniais junginiais yra:

1. 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2- hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
2. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
3. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfonil) propil] amino] -2-hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
4. 4 - [3 - [etil [3 - (metilsulfinil) propil] amino] -2-hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
5. 3 - [(4 - cianofenoksi) -N, N-dietil-2-hidroksi-N-[3-(propil-sulfinil) propil] -1-propanamonio jodidas,
6. 4 - [3 - [3 - (propiltio) propil] amino] -2(R) - hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
7. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] - 2(R) -hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
8. 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2 (S) - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
9. 4 - [3 -[etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- (S) -hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
10. 4 - [3 - [etil [4 - (etiltio) butil] amino] - 2 - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
11. 4 - [3 - [etil [4 - (etilsulfinil) butil] amino] - 2 - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
12. 4 - [3 - [2- hidroksietil] [3 - (propiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas,
[(2 -hidroksietil) [3 - (propilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
14. 4 - [3 - [(2 - hidroksietil) [3 - (propilsulfonil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
15. 4 - [3 - [(2 - hidroksietil) [3 - (metiltio) propil] amino] - propoksi] - benzonitrilas,
16. 4 - [3 - [(2 - hidroksietil) [3 - (metilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
17. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
priedo druska su druskos rūgštimi,
18. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
priedo druska su difenil - 2, 2 - diilvandenilio fosfatu,
19. 4 - [3 - [3 - (2 - propenil - 1 - tio) propil] amino]-2-hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
20. 4 - [3 - [etil [3 - (2 - fluorpropil) tio] propil] amino] -2-hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

21. 4 - [3 - [etil [3 - [(2 - fluorpropil) sulfinil] propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

22. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- fluorpropoksi] - benzonitrilas,

Dar labiau pageidautinai junginiai yra:

23. 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2- hidroksi- propoksi] - benzonitrilas,

24. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

25. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfonil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

26. 3 - [(4 - cianofenoksi) -N, N - dietil -2- hidroksi -N- [3 - (propil - sulfinil) propil] -1- propanamonio jodidas,

27. 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] - 2(R) - hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,

28. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] - 2(R) - hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

29. 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] - 2(S) - hidro- ksipropoksi] - benzonitrilas,

30. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] - 2(S) - hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

31. 4 - [3 - [etil [4 - (etiltio) butil] amino] -2- hidroksipro- poksi] benzonitrilas,

32. 4 - [3 - [etil [4 - (etilsulfinil) butil] amino] -2- hidroksipropoksi] benzonitrilas,

33. 4 - [3 - [(2 -hidroksietil)[3 - (propiltio) propil] propoksi] benzonitrilas,

34. 4 - [3 - [(2 -hidroksietil)[3 - (propilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,

35. 4 - [3 - [(2 - hidroksietil) [3 - (propilsulfonil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,

36. 4 - [3 - [etil [3 - [(2 - fluorpropil) tio]propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

37. 4 - [3 - [etil[3 - [(2 -fluorpropil) sulfinil] propil] amino]-2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

38. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- fluor- propoksi] - benzonitrilas,

Labiausiai pageidautini junginiai yra:

39. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2-hidro- sipropoksi] - benzonitrilas,

40. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2(R) - hidroksipropoksi] - benzonitrilas,

41. 4 - [3 - [etil[3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2(S) - hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
42. 4 - [3 - [etil[4 - (etilsulfinil) butil] amino] -2- hidroksi-propoksi] benzonitrilas,
[3 - [(2 - hidroksietil)[3 - (propilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
44. 4 - [3 - [etil [3 - [(2 - fluorpropil) sulfinil] propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
45. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- fluor-propoksi] - benzonitrilas,
- Iš dalies pageidautiniais junginiais yra:
46. 4 - [3 - [etil[3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidro-sipropoksi] - benzonitrilas,
47. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2(R) - hidroksi-propoksi] - benzonitrilas,
48. 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2(S) - hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
49. 4 - [3 - [(2 - hidroksietil)[3 - (propilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas.

Daugelyje pavyzdžių I formulės junginiai pateikiami stereoizomerų forma, o tokių formų pavyzdžiais yra optinė izomerija, geometrinė izomerija ir molekulių konformacijos.

Tretiniai aminai gali būti paverčiami į ketvirtinius, veikiant žemesnėmis alkilų grupėmis, o ketvirtiniai junginiai turi tą patį efektą, kaip ir tretiniai junginiai.

Šio išradimo nauji junginiai gali būti naudojami terapiškai arba kaip stereocheminiai mišiniai, arba kaip stereochemiškai grynos formos.

Farmaciniai preparatai

Šio išradimo junginiai klinikinėje praktikoje gali būti skiriami peroraliniam, rektaliniam įvedimui arba injekcijoms, paruoštomis vaistinėms formoms, į kurių sudėtį įeina aktyvus ingredientas tiek laisvos bazės pavidalu, tiek ir farmaciškai tinkamos netoksinės druskos pavidalu, tokios kaip hidrobromidas, hidrochloridas,

fosfatas, sulfatas, sulfonatas, sulfamatas, citratas, laktatas, maleatas, tartratas, acetatas, drauge su tinkamu nešikliu.

Atitinkamai, terminai, liečiantys šio išradimo junginius, arba bendrai arba specifiskai, apima - tiek laisvą amino bazę, tiek ir laisvos bazės druską, nebent jie (terminai) kontekste, kuriame jie naudojami, t.y. specifiniuose pavyzdžiuose, nesiderintų su bendra koncepcija.

Nešiklis gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas tirpiklis arba kapsulė.

Kitą šio išradimo aspektą sudaro farmaciniai preparatai. Paprastai aktyvi medžiaga sudaro tarp 0,1 ir 99% preparato svorio, konkrečiau - tarp 0,5 ir 20% svorio preparatuose, skirtuose injekcijoms, ir tarp 2 ir 50% svorio peroralinio naudojimo preparatuose.

Farmaciniams preparatams, turintiems šio išradimo junginių dozuotose formose peroraliniam naudojimui, pasirinktas junginys gali būti sumaišytas su kietu milteliniu nešikliu, pvz. laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolu (bulvių ar kukurūzų) ar amilopektinu, celiuliozės dariniais, želatina ar kitais tinkamomis tabletėms priedais, arba su tepalais, tokiais kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilfumaratas, polietilenglikolio vaškas ir panašiai, o po to suspaudžiama į tabletes. Jeigu reikalingos padengtos tabletės, šerdys, pagamintos kaip nurodyta aukščiau, gali būti padengtos cukrumi arba dangalu iš tinkamo padengimui polimero.

Į apdangalą gali būti pridėdama dažų tam, kad būtų lengva atpažinti tabletes, susidedančias iš skirtingų aktyvių medžiagų arba turinčias skirtingą aktyvaus junginio kiekį.

Paruošimui minkštų želatinos kapsulių (perlo pavidalo uždary kapsulių), susidedančių iš želatinos ir, pavyzdžiui, glicerino ar paruošimui paprastų uždary kapsulių, aktyvi medžiaga gali būti sumaišoma su augaliniu aliejumi. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvios medžiagos granules, sumaišytas su kietu milteliniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių ar kukurūzų krakmolai ar amilopektinas, celiuliozės dariniai arba želatina arba kiti farmaciškai tinkami ingredientai.

Dozuotos formos, naudojamos rektaliniu būdu, gali būti gaminamos žvakučių pavidalu, įjungiant aktyvią medžiagą į neutralius riebius pagrindus arba želatininių rektalinių kapsulių pavidalu, į kurių sudėtį įeina aktyvi medžiaga sumaišyta su augaliniu arba parafino aliejumi.

Skysti preparatai peroraliniam naudojimui gali būti sirupo ar suspensijos pavidalu, pvz., tirpalai, turintys apie 0,2 - 20% svorio aktyvios medžiagos, pridėdant cukraus, alkoholio ir vandens, ir jeigu norima, sumaišomi su etanoliu, glicerinu ar propilenglikoliu. Šie skysti preparatai pasirinktinai gali turėti dažų, putojančių agentų, sacharino ir tirštinančių medžiagų, tokių kaip karboksimetilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė ir pan.

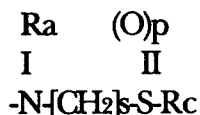
Tirpalai, skirti parenteraliniam įvedimui injekcijoms, gali būti gaminami tirpių farmaciškai tinkamų aktyvios medžiagos druskų vandeninių tirpalų pavidalu, teikiant pirmenybę koncentracijoms apie 0,5 - 10% svorio. Šie tirpalai gali turėti stabilizatorius ir/arba buferius ir gali būti pateikti įvairaus dozavimo ampulėse.

Tinkamos dozės peroraliniam naudojimui yra 1 - 300 mg, skiriamos nuo 1 iki 4 kartų dienai, teikiant pirmenybę 20 - 80 mg dozėms, skiriamoms nuo 1 iki 4 kartų dienai.

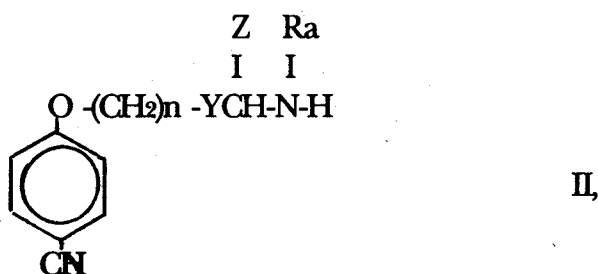
Gavimo būdai

Šio išradimo junginiai gali būti gaunami pagal bet kurį iš šių būdų.

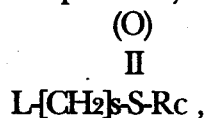
A. I formulės junginiai, kur A yra



kurioje n, Y ir Z yra kaip nurodyti aukščiau, gali būti gaunami reaguojant junginiui formulės II



kurioje Ra yra kaip nurodytas aukščiau, su junginiu, kurio formulė

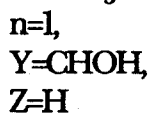


kurioje L yra nueinanti grupė, tokia kaip Br, Cl, J, meziloksi ar toziloksi, o s, p ir Rc yra kaip nurodyti aukščiau.

Reakcija įprastai yra vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiam, kaip acetonitrilas, izopropanolis arba N,N-dimetilformamidas. Į reakcijos mišinį dedama tinkama organinė ar neorganinė bazė (rūgšties acceptorius), tokia kaip trietilaminas ar kalio karbonatas. Mišinys kaitinamas 40-100⁰ C temperatūroje tol, kol įvyksta reakcija ir reakcijos produktai gali būti išskirti ir išgryninti įprastais būdais.

B. I formulės junginiai, kur p yra lygus skaičiui 1 arba 2, gali būti gaunami oksiduoiant I formulės junginį, kur p yra lygus 0. Kai medžiaga yra amino pavidalu, ji gali būti neutralizuota su tinkama rūgštimi, pvz. p-toluolsulfo rūgštimi tirpiklyje, kuriame druska ištirpsta, pvz. etanolyje. Kai reikia pagaminti sulfoksidą (p=1), temperatūra turi būti palaikoma tarp -20 - 0⁰ C. Kai reikia pagaminti sulfoną (p=2), temperatūra palaikoma 20 - 80⁰ C intervale.

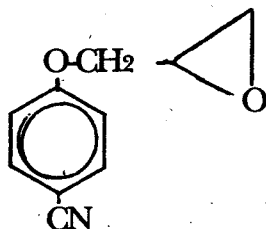
C. I formulės junginiai, kurioje



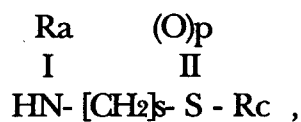
$p=1$ ar 2 ,

R_a , R_c ir s reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau,

gali būti gaunami reaguojant junginiui, kurio formulė



su junginiu, kurio formulė



kurioje R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Reakcija įprastai yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiaime, kaip izopropanolis ar N,N-dimetilformamidas. Mišinys kaitinamas $40 - 100^\circ C$ temperatūroje, kol reakcija užsibaigia. Po to produktas gali būti išskiriamas įprastais būdais.

D. I formulės junginiai, kurioje

$n=1$,

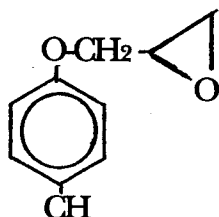
$Y=CHOH$,

$Z=H$,

$p=0, 1, 2$,

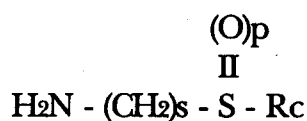
R_a , R_c ir s turi aukščiau nurodytas reikšmes,

gali būti gauti reaguojant junginiui, kurio formulė



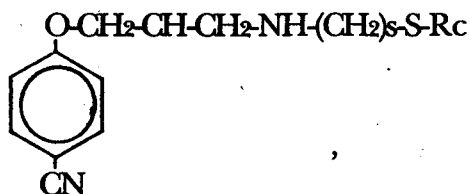
V

su junginiu, kurio formulė



Reakcijos sąlygos yra tokios pačios, kaip aprašyta būde C.

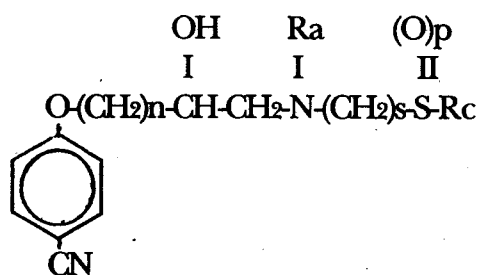
Šios reakcijos gautas produktas, turintis formulę



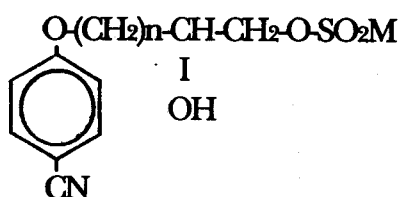
alkilinamas įprastais būdais su atitinkamu alkilinimo agentu formulės Ra - L, kurioje L yra nueinanti grupė kaip nurodyta aukščiau, duoda I formulės junginius, nurodytus aukščiau.

Kai sieros atomas produkte turi žemesnį oksidacijos laipsnį (pvz. p=0 arba 1), tai produktas gali būti toliau oksiduojamas iki produktų su aukštesniu sieros atomo laipsniu (pvz. p=1 arba 2), aprašytų būde B.

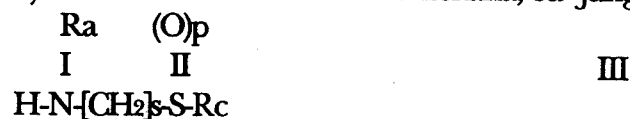
E. Junginys, kurio formulė



kurioje Ra, Rc, n, p, ir s reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau, gali būti gautas reaguojant junginiui, kurio formulė



kurioje M yra metil- arba 4-metilfenilo liekana, su junginiu, kurio formulė



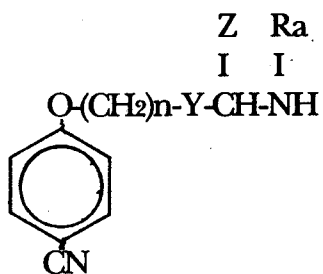
Reakcija įprastai yra vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas. Į mišinį pridedama tinkama organinė arba neorganinė bazė, tokia kaip trietilaminas arba kalio karbonatas. Po to reakcijos

58

mišinys kaitinamas 90-100⁰ C temperatūroje tol, kol reakcija pasibaigia ir reakcijos produktai išskiriami ir gryninami įprastais būdais.

Tarpiniai produktai

II formulės junginiai

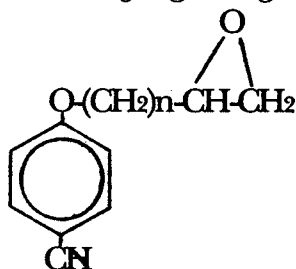


II,

kurioje n yra lygus 0, 1 arba 2,
Y yra [CH₂]_m, CHOH, CHOCH₃, CHNHR arba CHF,
m yra lygus 0 arba 1,
R yra vandenilis, metilas arba etilas,
Z yra vandenilis arba soti ar nesoti, tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus,
Ra yra tiesi arba šakota hidroksialkilo arba alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus ir pasirinktinai pakeis vienu arba daugiau fluoro atomų,

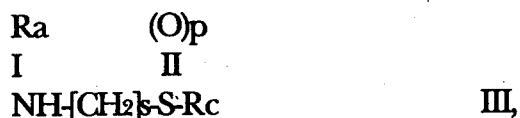
yra I formulės junginių iš būdo A vertingi tarpiniai produktai.
Šie produktai yra nauji ir sudaro išradimo dalį.

II formulės junginiai gaunami reaguojant junginiui, kurio formulė



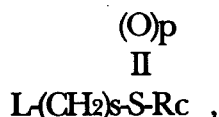
su junginiu formulės Ra-NH₂, kurioje n ir Ra reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau.

Kitas vertingas tarpinis junginys yra III formulės junginys



kur Ra, Rc, s ir p reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau.

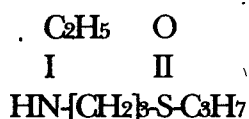
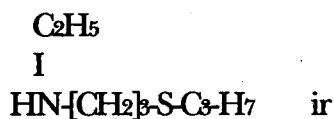
Tokie tarpiniai junginiai gali būti paprastai gaunami junginiui formulės



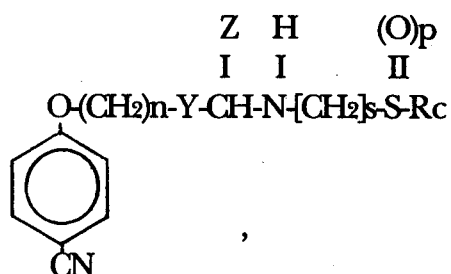
kurioje L yra CL, BR ir J, meziloksi ar toziloksi, reaguojant su formulės $\text{H}_2\text{N-Ra}$ aminu.

Naudojamas tipiškas gavimo būdas, analogiškas nurodytam A būde.

Šių tarpinių junginių pavyzdžiais yra:

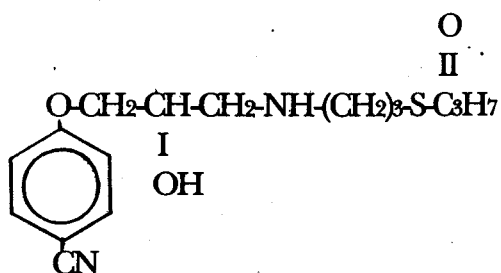
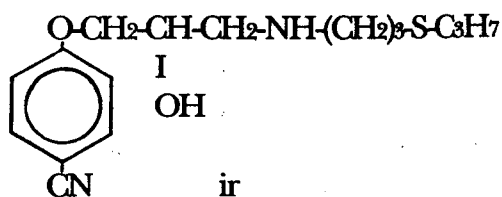


Kitu vertingu tarpiniu junginiu gaunant I formulės junginius būdu D, yra junginys, kurio formulė



kurioje Y, Z, Rc, n, s, ir p reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau.

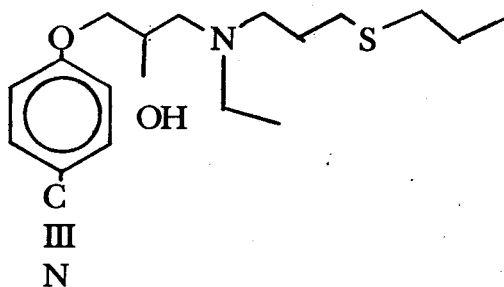
Ypač vertingais yra šie tarpiniai junginiai, kuriuose S yra lygus 3 ir p yra 0 arba 1:



Gavimo pavyzdžiai

1 Pavyzdys

4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksi-propoksi] - benzonitrilas



a) 4-[3-(etilamino) -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas

86.Og 4-(oksiranilmetoksi) benzonitrilo ištirpinta 250 -je acetonitrilo ir maišyta autoklave su 29.7 g etilamino. Mišinys kaitintas per naktį verdančio vandens vonioje, nugarintas ir nuosėdos ištirpintos 2M HCL. Rūgštinis vandens sluoksnis dukart praplautas eteriu, pašarintas su 10M NaOH ir ekstrahuotas 3 porcijomis dichlormetano.

Su jungti organiniai sluoksniai išdžiovinti virš Na_2SO_4 ir išgarinti. Kietos nuosėdos dukart perkristalintos iš mišinio diizopropileteris/acetonitrilas (9:1). Gauta 57 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi] - benzonitrilo.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 14.88, 43.93, 51.28, 67.60, 70.77, 104.31, 115.26, 119.00, 133.93, 161.93 mlnd.

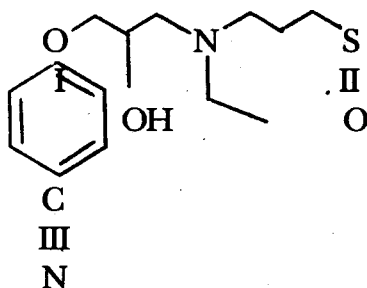
b) 4-[3-[etil3-(propiltio) propil amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas

4.7 g 4 -3(etilamino) -2- hidroksipropoksi - benzonitrilo, 4.5 g 1-brom-3-(propiltio)-propano ir 5.8 g kalio karbonato sumaišyti 50-je ml izopropanolio ir virinta per naktį. Mišinys nufiltruotas ir išgarintas. Aliežingos nuosėdos (8.3 g) atskirtos chromatografijos kolonėle. Gauta 4.9 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CHCl_3); 11.44, 13.47, 22.62, 26.84, 29.56, 34.63, 47.44, 52.27, 56.03, 65.81, 70.47, 103.74, 115.08, 118.78, 133.57, 161.87 mlnd.

2 Pavyzdys

4-[3-[etil3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]- benzonitrilas

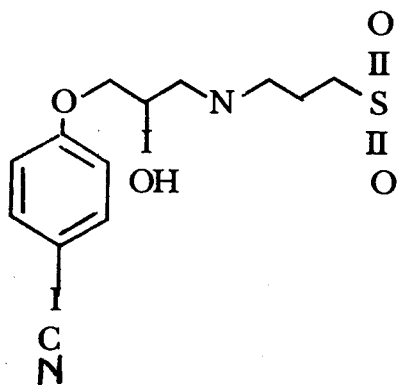


245 g 4-[3-[etil3-(propiltio)propil]amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilo ir 14 g p-toluolsulfurūgšties sumaišyta 50-je ml etanolio. Mišinys atšaldytas iki -10°C ir mažomis porcijomis sudėta 17 g m-chlorbenzoinės rūgšties. Mišinys maišytas 0.5 val. - 10°C ir 1 val. kambario temperatūroje, o po to nugarintas. Nuosėdos ištirpintos dichlormetane ir praplautos 3 porcijomis natrio karbonato ir du kartus vandeniu, po to išdžiovintos virš natrio sulfato, filtruotos ir išgarintos. 23 g gautų geltonų aliežingų nuosėdų išgryninta chromatografine kolonėle. Gauta 14 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 11.21, 11.33, 13.11, 16.02, 20.30, 20.43, 47.41, 47.45, 49.69, 49.95, 52.18, 52.41, 54.29, 54.41, 56.06, 56.09, 70.41, 70.49, 103.76, 115.09, 118.83, 133.62, 161.88 mlnd.

3 Pavyzdys

4-[3-[etil3-(propilsulfinil)propil]amino] -2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas



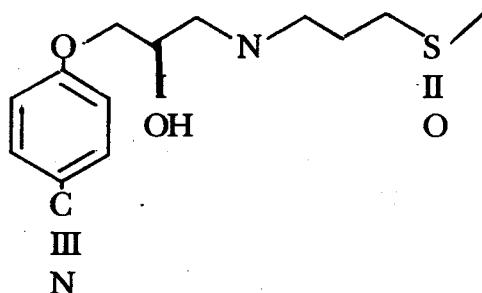
N

73 g 4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilo sumaišyta su 42 g p-toluolsulfurūgšties 75-se ml etanolio. Į šį mišinį mažomis dalimis pridėta 101 g m-chlorbenzoinės rūgšties, temperatūrai tuo tarpu leidžiant pakilti iki 45⁰ C. Po to mišinys maišytas 3 val kambario temperatūroje. Reakcijai pasibaigus, tirpiklis išgarintas, nuosėdos ištirpintos dichlormetane, praplautos tris kartus natrio karbonatu ir dukart vandeniu. Organinis sluoksnis nugarintas, o nuosėdos ištirpintos 2M HCL ir triskart praplautos eteriu. Van deninis sluoksnis pašarintas 1M NaOH tirpalu ir ekstrahuotas su dichlormetanu. Organiniai tirpalai išdžiovinti virš Na₂SO₄, filtruoti ir nugarinti. 5.4 g negryno produkto išgryninta chromatografijos kolonėle. Gauta 3.2 g norimo junginio.

BMR: ¹³C (CDCl₃); 1141, 1288, 1564, 1957, 4744, 5015, 5188, 5468, 5604, 6619, 7045, 1040, 1152, 11894, 13379, 16191 mln.d.

4 Pavyzdys

4-[3-[etil [3- metilsulfinil) propil] amino] -2-hidroksipropoksi]- benzonitrilas

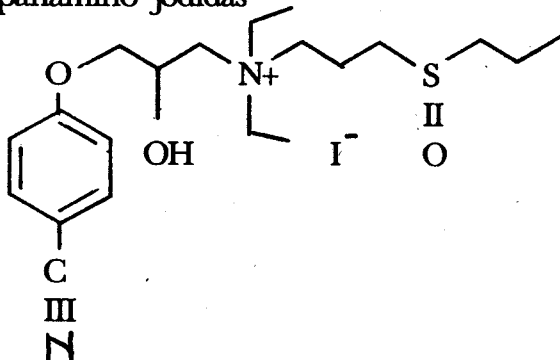


Norimas junginys gautas analogiškais, kaip aprašyti jie 1 ir 2 pavyzdžiuose, būdais.

BMR: ¹³C (CDCl₃); 1116, 1127, 2018, 2031, 3839, 3850, 4740, 5187, 5211, 5217, 5235, 5602, 6609, 7037, 7044, 10368, 11505, 11879, 13358, 16183 mln.d.

5 Pavyzdys

3- (4- cianofenoksi) -N,N-dietil -2- hidroksi -N- [3 -(propilsulfinil) propil] -1- propanamino jodidas



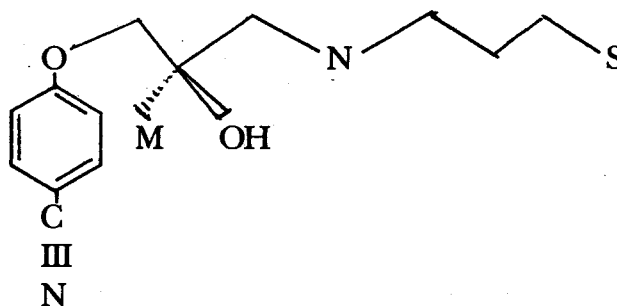
N

5.0 g 4-[3-[etil [3-(propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilo ir 24 g etiljodido ištirpinta 50-je ml acetonitrilo ir kaitinta su atgaliniu šaldytuvu 5 val. Kita 24 g etiljodido porcija buvo pridėta ir kaitinamas buvo tęsiamas per naktį. Tirpalas nugarintas ir gautos aliejingos nuosėdos (6.6 g) išgrynintos chromatografijos kolonėle. Gauta 4.0g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (D_2O); 8.07, 13.42, 16.75, 47.73, 53.78, 55.53, 57.57, 60.38, 64.41, 67.42, 70.78, 104.00, 116.45, 120.77, 135.39, 162.35 mlnd.

6 Pavyzdys

4-[3-[etil [3(propiltio) propil] amino] - 2(R) - hidroksipropoksi] benzonitrilas



a) (4S) -2,2 - dimetil -4- (4- cianofenoksi) metil - 1,3 - dioksolanas

4-hidroksibenzonitrilo (55 g) tirpalas metanolyje (100 ml) buvo veikiamas kalio hidroksidu (29 g) vandenyje (30 ml) ir išgarintas sumažintame slėgyje. Likusi kalio druska ištirpinta sausame dimetilformamide (75 ml) ir pridėta 82.2 g (4R) -2,2 - dimetil -4- metansulfoniloksimetil -1,3 - dioksolano. Mišinys kaitintas maišant 110°C temperatūroje 20 val, po to jam leista atšalti ir jis išsluoksniuotas tarp eterio ir vandens. Vandeninė fazė 3 kartus ekstrahuota eteriu, sujungtos eterinės fazės tris kartus praplautos 10% vandeninio KOH tirpalu, dukart praplautos vandeniu, išdžiovintos virš bevandenio Na_2SO_4 ir išgarintos. Gauta 77 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 25.11, 26.57, 66.35, 68.85, 73.55, 104.30, 109.77, 115.17, 118.83, 133.79, 161.68 mlnd.

b) (2R) -3- (4-cianofenoksi) propan - 1,2 - diolis

77 g (4S) - 2,2 - dimetil -4- (4-cianofenoksi) metil -1,3-dioksolano ištirpintas metanolyje (200 ml) ir vandenyje (75 ml). Pridėta koncentruotos HCl (0.5 ml) ir mišinys laikytas per naktį 50°C temperatūroje. Po to jis nugarintas sumažintame slėgyje ir perkristalintas iš vandens, duota 46 g norimo junginio baltų nuosėdų pavidalu, kurių lydt. $63-65^{\circ}\text{C}$.

BMR: ^{13}C (CD_3OD); 63.90, 70.72, 71.44, 104.70, 116.56, 120.07, 135.09, 163.86 mlnd.

c) (2S)-1-(4-cianofenoksi)-3-metansulfoniloksipropan-2-olis

57.2 g (2R)-3-(4-cianofenoksi)propan-1,2-diolo ištirpinta 300-se ml sauso piridino ir sulašinta prie -10°C į metansulfonilchloridą (20.7 ml). Reakcijos mišinys išlaikytas per naktį 5°C temperatūroje, nugarintas sumažintame slėgyje ir išpiltas į ledą ir 2M HCl. Kietos nuosėdos perkristalintos tris kartus iš metanolio, gauta 123 g norimo junginio, kurio lyd.t. $119-121^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 9.7^{\circ}$ (c 1.0, CH_3OH).

BMR: ^{13}C (CD_3OD); 37.26, 68.77, 69.92, 71.76, 105.19, 116.65, 119.99, 135.19, 163.55 mln.d.

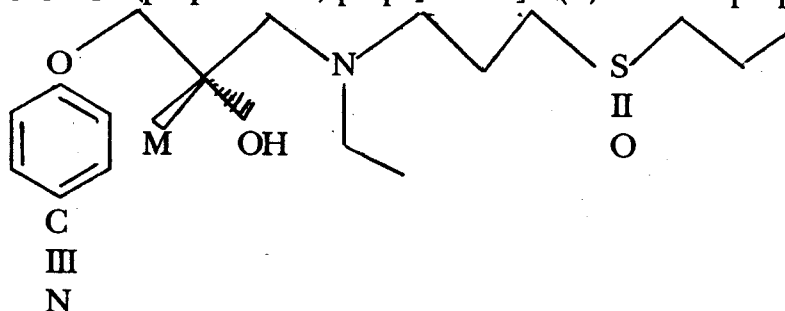
d) 4-[3-[etil[3-(propiltio)amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]benzonitrilas

11.7 g (2S)-1-(4-cianofenoksi)-3-metansulfoniloksipropan-2-olio sumaišyta ir virinta per naktį su etil-(3-propiltio)propilaminu (13.9 g), kalio karbonatu (12.6 g) ir acetonitrilu (100 ml). Po filtravimo ir garinimo gauta 21.5 g negryno produkto, kuris buvo po to išsluoksniuotas tarp eterio ir 2M HCl. Vandeninis sluoksnis tris kartus ekstrahuotas su dichlormetanu, kuriame jis buvo kaip jonų pora. Išgarinus ir išsluoksniavus tarp eterio ir 1M NaOH, gauta laisva bazė eteriniame sluoksnyje. Chromatografijos per silicio dioksidą dėka, kaip mobilią fazę naudojant metanolį-dichlormetaną (santykiu 5:95), gauta 10.3 g norimo junginio bespalvio aliejaus pavidalu, $[\alpha]_D - 24.2^{\circ}$ (c 1.0, CH_3OH).

^{13}C (CDCl_3); 11.53, 13.32, 22.76, 26.92, 29.71, 34.20, 47.56, 52.38, 56.20, 65.82, 70.53, 103.97, 115.17, 118.95, 133.98, 161 mln. d.

7 Pavyzdys

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]benzonitrilas



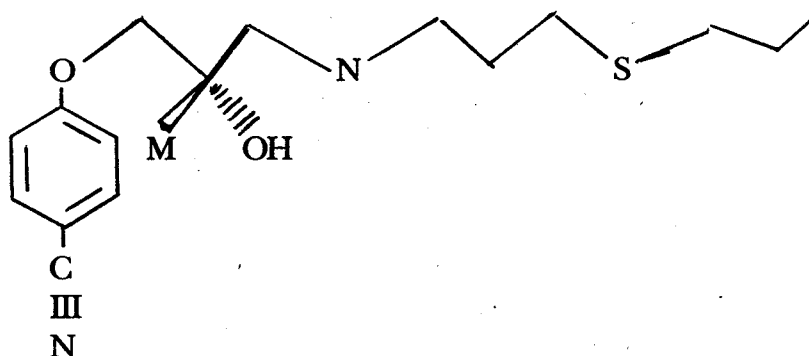
4-[3-[etil [3-(propiltio) propil] amino]-2(R)-hidroksipropoksi] benzonitrilo oksidacija su m-chlorperbenzoine rūgštimi vykdoma taip, kaip aprašyta racematui 2 pavyzdyje.

$[\alpha]_D^{20} - 186^\circ$ (c 1.0, CH₃OH).

BMR: ¹³C (CDCl₃); 11.35, 11.47, 13.30, 16.24, 20.47, 20.62, 47.59, 47.63, 49.83, 50.12, 52.30, 52.57, 54.53, 54.66, 56.28, 56.31, 66.13, 70.52, 70.60, 104.08, 115.24, 119.02, 133.85, 162.0 mlnd.

8 Pavyzdys

4-[3-[etil [3-(propiltio)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]- benzonitrilas



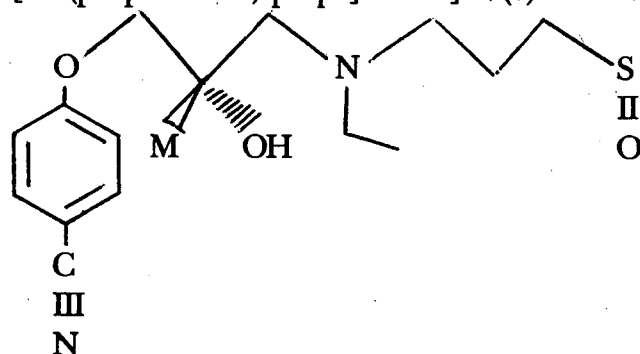
Šis junginys gautas būdu, analogišku aprašytam 6 pavyzdyje.

$[\alpha]_D^{20} + 240^\circ$ (c 1.0, CH₃OH).

BMR: ¹³C (CDCl₃); 11.52, 13.27, 22.74, 26.93, 29.70, 34.19, 47.58, 52.40, 56.22, 65.85, 70.54, 103.96, 115.16, 118.89, 133.72, 161.95 mlnd.

9 Pavyzdys

4-[3-[etil [3-(propilsulfinil) propil] amino]-2(S)-hidroksipropoksi]- benzonitrilas

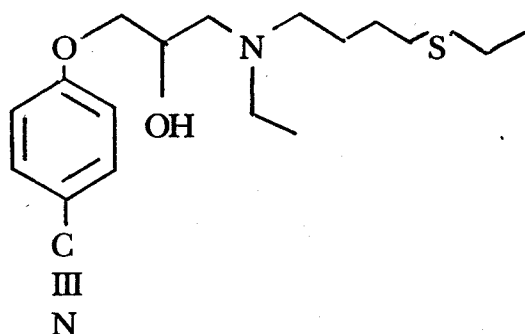


Šis junginys gautas būdu, analogišku aprašytiems 2 ir 7 pavyzdžiuose. $[\alpha]_D^{20} + 18.0^\circ$ (c 10, CH₃OH).

BMR: ^{13}C (CDCl₃); 11.31, 11.43, 13.26, 16.18, 20.41, 20.57, 47.53, 47.58, 49.8, 50.08, 52.26, 52.53, 54.48, 54.61, 56.22, 56.24, 66.09, 70.48, 70.57, 104.0, 115.20, 118.97, 133.79, 161.96 mln. d.

10 Pavyzdys

4-[3 - [etil [4(etiltio) butil] amino] -2- hidroksipropoksi]benzonitrilas

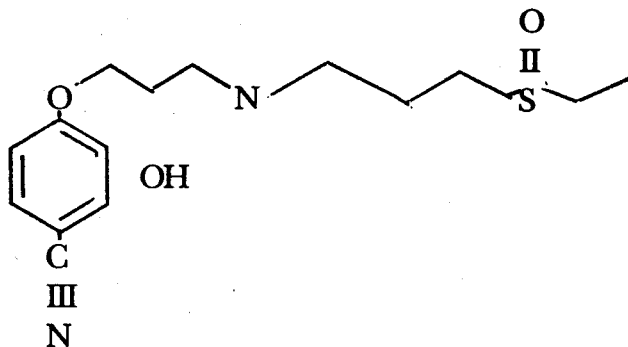


2 g etil-[4(etiltio) butil]amino ir 217 g 4-(oksiranilmetoksi) benzonitrilo sumaišyta 25-se ml izopropanolio ir kaitinta su atgaliniu šaldytuvu per naktį. Mišinys išgarintas ir likusi alyva ištirpinta 2M HCl. Šis rūgštus vandeninis sluoksnis praplautas trimis porcijomis eterio ir tada produkto HCl-druska ekstrahuota kaip jonų pora trimis porcijomis dichlormetano. Organinis sluoksnis, turintis jonų porą, pašarintas su 2M NaOH ir organinis sluoksnis tapęs produkto baze išdžiovintas Na₂SO₄ ir išgrynintas chromatografijos kolonėle. Gauta 3.7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl₃); 11.67, 14.65, 25.81, 26.31, 27.18, 31.40, 47.57, 53.16, 56.08, 65.69, 70.64, 104.03, 115.20, 118.97, 133.79, 162.01 mln.d.

11 Pavyzdys

4-[3-[etil [4 (etilsulfinil) butil] amino] -2- hidroksipropoksi] benzonitrilas

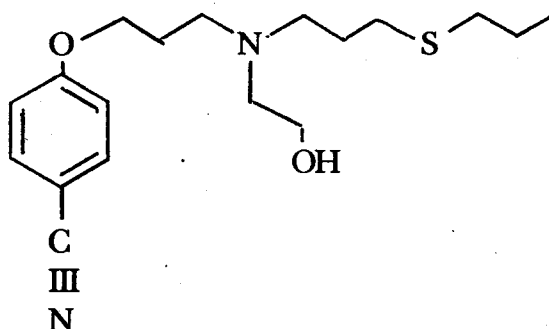


168 g 4-[3- [etil [4 -(etiltio) butil] amino -2-hidroksipropoksi] - benzonitrilo oksiduoti su 11 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogiškai kaip pavyzdyje. Gauta 0.7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 6.66, 11.52, 20.41, 26.39, 45.67, 47.75, 51.25, 53.12, 56.24, 65.85, 70.54, 115.24, 119.0, 133.84, 104.0, 162.0 mlnd.

12 Pavyzdys

4-[3-[(2-hidroksietil) [3-(propiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas

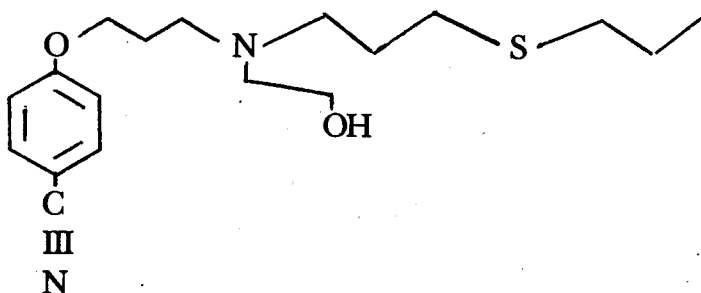


168 g 4- [3 -[etil [4- (etiltio) butil] amino -2- hidrok sipropoksi] - benzonitrilo oksiduoti su 11 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogiškai kaip 2 pavyzdyje. Gauta 0.7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 6.66, 11.52, 20.41, 26.39, 45.67, 47.75, 51.25, 53.12, 56.24, 65.85, 70.54, 115.24, 119.0, 133.84, 104.0, 162.0 mlnd.

12 Pavyzdys

4- [3- [(2- hidroksietil) [3-(propiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas



a) 4- [3- [(2- hidroksietil) amino] propoksi] benzonitrilas

3- brompropoksi benzonitrilo (10g) ir etenolamino tirpalas 2-propanolyje (150 ml) kaitintas su atgaliniu šaldytuvu 2 val. Po to paliktas stovėti pernakt. Tirpiklis nugarintas. Nuosėdos ištirpintos vandeninėje HCl (2M) ir perplautos dietileteriu. Rūgštus vandeninis sluoksnis pašarintas su NaOH tirpalu (10M). Po to išekstrahavus su metileno chloridu ir išgarinus tirpiklį, gauta 72 negrynos medžiagos. Perkristalinus iš diizopropileterio, gauta 7.0 g norimo junginio, kurio lyd. t. 88° C.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 29.15, 46.04, 51.09, 60.49, 66.38, 103.55, 115.02, 119.01, 133.74, 162.04 mln.d.

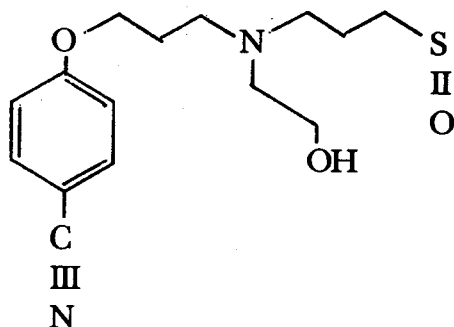
b) 4-[3-[(2-hidroksietil) [3-(propiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas

4-[3- [(2-hidroksietil) amino] propoksi] benzonitrilo (3 g), 1-bromo-3-(propiltio) propano (27 g) ir kalio karbonato (3.7 g) mišinys 2-propanolyje (50 ml) kaitintas su atgaliniu šaldytuvu 28 valandas. Tirpiklis išgarintas, o nuosėdos ištirpintos vandeninėje HCl (2M) ir ekstrahuotos su dietileteriu. Vandeninis sluoksnis pašarintas su NaOH (10M), ekstrahuotas su metilenchloridu ir išdžiovintas Na_2SO_4 . Tirpiklį išgarinus, gautos negrynos nuosėdos, kurios išgrynintos chromatografijos kolonėle. Gauta 26 g junginio aliejaus pavidalu.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.13, 22.61, 26.53, 26.73, 29.60, 31.04, 50.11, 52.53, 55.67, 58.66, 66.06, 103.52, 114.92, 118.80, 133.60, 161.92 mln.d.

13 Pavyzdys

4-[3-[(2-hidroksietil) [3-(propilsulfinil) propil] amino] propoksi] benzonitrilas

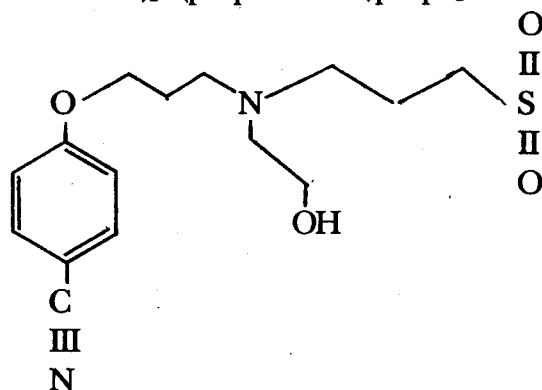


4 g 4-[3-[(2-hidroksietil) [3- (propiltio) propil] amino]propoksi] benzonitrilo oksiduoti su m-chlorperbenzoine rūgštimi (21 g) analogiškai kaip ir 2 pavyzdyje. Išgryninus chromatografijos kolonėle, gauta 25 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.37, 16.28, 20.69, 26.66, 50.03, 50.42, 52.92, 54.65, 55.94, 59.09, 66.29, 103.88, 115.21, 119.12, 133.94, 162.18 mlnd.

14 Pavyzdys

4-[3-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfonil)propil] amino] propoksi] benzonitrilas

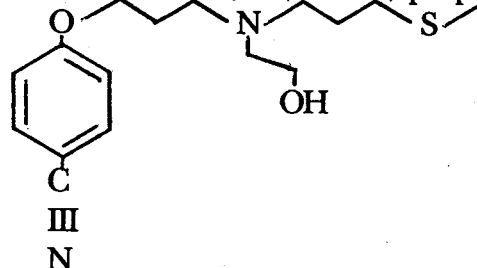


4-[3-[(2-hidroksietil) amino] propoksi]benzonitrilo (13 g), 1-bromo-3-(propilsulfonil)propano (13 g) ir kalio karbonato (16 g) mišinys acetonitrile (100 ml) kaitintas per naktį su atgaliniu šaldytuvu. Toliau viskas atlikta įprastais metodais, įskaitant chromatografiją kolonėle. Gauta 0.5 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.00, 15.82, 19.53, 26.51, 50.03, 50.20, 52.18, 54.71, 55.84, 58.98, 66.18, 103.75, 115.11, 119.02, 133.87, 162.01 mlnd.

15 Pavyzdys

4-[3-[(2-hidroksietil) [3-(metiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas

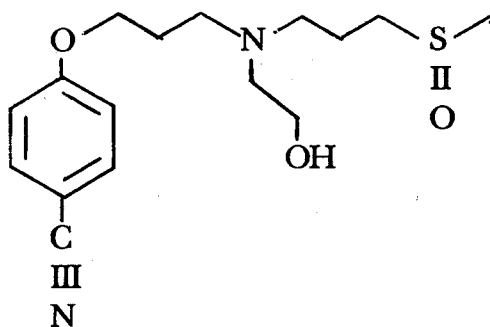


3 g 4-[3-[(2-hidroksietil) amino] -propoksi] benzonitrilo, 22 g 1-bromo-3-(metiltio) propano ir 3.7 g kalio karbonato buvo sumaišyti 50-je izopropanolio ir kaitinti su atgaliniu šaldytuvu per naktį. Mišinys nufiltruotas ir išgarintas, o nuosėdos ištirpintos 2M HCl. Rūgštus vandeninis sluoksnis dukart plautas eteriu, pašarminas su 10M NaOH ir ekstrahuotas trimis porcijomis dichlormetano. Su jungti organiniai sluoksniai išdžiovinti Na_2SO_4 ir išgarinti. Likusi aliejinga medžiaga išgryninta chromatografijos kolonėle. Gauta 12 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 15.60, 26.50, 26.89, 32.13, 50.47, 52.75, 55.99, 58.84, 66.30, 104.06, 115.18, 119.11, 133.98, 162.17 mlnd.

16 Pavyzdys

4-[3-(2-hidroksietil) [3-(metilsulfinil) propil] amino] propoksi benzonitrilas

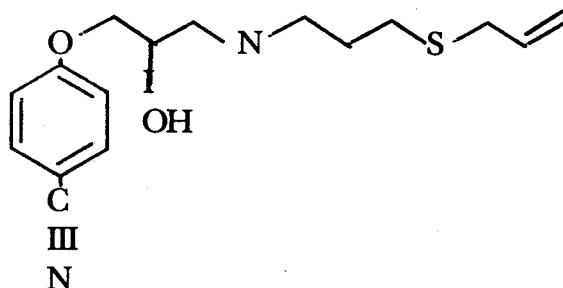


1,1 g 4-[3-(2-hidroksietil) [3-(metiltio)propil] amino] propoksi benzonitrilo oksiduotas su 0,87 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogiškai kaip 2 pavyzdyje. Gauta 0,7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3) 0; 20.42, 26.48, 38.56, 50.28, 52.09, 52.74, 55.75, 58.94, 66.08, 103.67, 115.03, 118.98, 133.77, 161.98 mlnd.

17 Pavyzdys

4-[3-metil[3-92-propenil -1-tio) propil]amino] -2- hidroksipropoksi benzonitrilas



a) 4-[3 (metilamino) -2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas

Šis junginys gautas analogišku būdu, kaip aprašyta 1a pavyzdyje. Lydt. 100-102 $^{\circ}$ C.

BNR: ^{13}C (CDCl_3); 36.18, 53.82, 67.59, 70.88, 103.97, 115.13, 118.92, 133.79, 161.88 mlnd.

b) 1-chlor-3(2-propenil -1- tio)- propanas

Mišinys, susidedantis iš 2-propen-1-tiolo (6,8 g; 92 mmol), 1-brom-3-chlorpropano (14,5 g; 92 mmol) ir kalio karbonato (20 g; 145 mmol) maišant acetonitrile (50 ml) kaitintas 80°C temperatūroje penkias minutes. Nufiltravus ir išgarinus, gautos aliejingos nuosėdos. Išdistiliavus vakuume (10 mm Hg stulpelio), esant 65°C , gauta frakcija. Išeiga: 7 g (51%) bespalvio aliejaus.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 27.33, 31.74, 34.45, 43.23, 116.76, 134.03 mlnd.

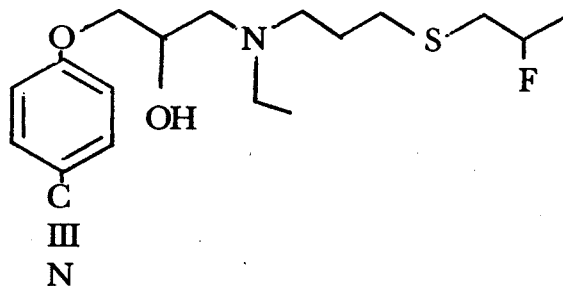
c) 4-[3-[metil 3 -(2-propenil -1- tio) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas

Mišinys, susidedantis iš 4-[3-(metilamino) -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilo (4,12 g; 20 mmol), 1-chlor-3 (2- propenil -1- tio) propano (3,5 g; 23 mmol), natrio jodido (3,5 g; 24 mmol) ir kalio karbonato (5 g; 36 mmol) 50-je ml acetonitrilo kaitinta su atgaliniu šaldytuvu 24 val. Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gautos nuosėdos, kurios išgrynintos ekspres- chromatografija (SiO_2); CH_2Cl_2 : CH_3OH (9:1). Gauta 5 g (78%) be spalvio aliejaus.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 26.62, 28.33, 34.81, 41.97, 56.63, 59.96, 65.82, 70.52, 104.08, 115.22, 116.78, 119.00, 133.84, 134.29, 161.98 mlnd.

18 Pavyzdys

4-[3- [etil 3-(2-fluorpropil) tio] propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas



1-hidroksi-3-[(2-fluorpropil)tio]- propano (5,5 g; 36 mmol) tirpalas, įprastais būdais gautas iš 1-hidroksi -3- tiopropano ir 1-brom-2-fluorpropano, sumaišytas su trietilaminu (3,9 g; 39,7 mmol) metilenchloride, po to maišant atšaldytas iki 0°C . Metansulfonilchloridas (4,1 g; 36,1 mmol) sudėtas į reakcijos mišinį per 20 min. Tirpalas nufiltruotas ir dukart praplautas su natrio bikarbonatu ir vandeniu. Išeiga - 8,2 g. Macilatas ištirpintas acetonitrile (100 ml) ir pridėta 4-[3-(etilamino) -2- hidroksipropoksi]-benzonitrilo (8,7 g; 39,4 mmol). Tirpalas kaitintas su atgaliniu šaldytuvu per naktį. Tirpiklis nugarintas, o

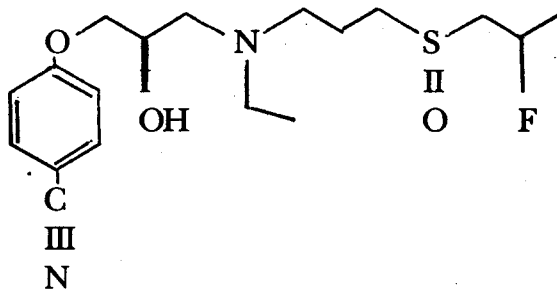
72

nuosėdos išgrynintos chromatografijos kolonėle su silikageliu. Gauta 5.75 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 11.46, 19.88, 20.06, 26.87, 30.58, 37.74, 37.92, 47.46, 52.19, 56.07, 65.84, 70.47, 89.52, 90.86, 103.82, 115.11, 118.84, 133.64, 161.90 mlnd.

19 Pavyzdys

4-[3-etil[3-[(2-fluorpropil) sulfinil] propil] amino] -2- hidroksipropoksi]-benzonitrilas

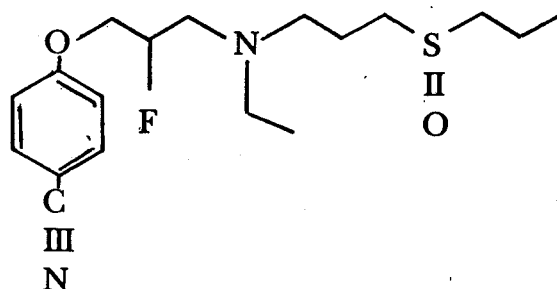


4-[3-etil[3-[(2-fluorpropil)tio] propil] amino]-2- hidroksipropoksi] - benzonitrilo (5.1 g; 14.4 mmol) ir toluol 4-sulforūgšties (273 g; 14.4 mmol) tirpalas etanolyje (100 ml) maišant atšaldytas iki - 15⁰ C. Į mišinį pridėta 3-chlorperbenzoinės rūgšties (4.5 g; 14.4 mmol) tirpalas etanolyje (10 ml). Tirpalas maišytas kambario temperatūroje 3 val. Pridėta kieto kalcio hidroksido (266 g; 36 mmol) ir masė maišyta dar 15 val. Masė nufiltruota ir išgarinta, tuo gaunant aliejingas nuosėdas. Nuosėdos ištirpintos 2M HCL ir perplautos su dietileteriu. Rūgštinis tirpalas paveiktas 2M NaOH kol pH pasiekė 12, po to ekstrahuotas metilenchloridu. Išdžiovinus Na_2SO_4 ir išgarinus liko aliejingos nuosėdos, kurios išgrynintos chromatografijos kolonėle su silikageliu. Gauta 3.2 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 11.07, 11.089, 11.20, 20.11, 20.25, 20.43, 20.52, 20.62, 20.66, 20.84, 47.44, 47.50, 49.87, 50.11, 50.65, 50.92, 51.32, 52.10, 52.35, 56.12, 56.82, 56.99, 59.39, 59.55, 59.71, 66.08, 70.0, 70.44, 83.48, 83.67, 84.83, 85.01, 103.76, 115.09, 118.84, 136.48, 161.86 mlnd.

20 Pavyzdys

4-[3-etil [3-(propilsulfinil) propil] amino] -2- fluorpropoksi]-benzonitrilas



Metilenchloride argono aplinkoje ištirpintas (dietilamino) sieros trifluoridas (23 g; 142 mmol). Tirpalas atšaldytas iki -70°C . Į šį tirpalą prilašinta 4-[3-etil [3 -(propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] -benzonitrilo (50 g; 142 mmol) metilenchloride (5 ml). Tirpalas maišytas -70°C temperatūroje 1/2 val. ir kambario temperatūroje 2 val. ir po to paveiktas vandeniu (50 ml) ir NaOH iki pH=11. Susidarę sluoksniai atskirti, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas metilenchloridu. Sujungtos organinės frakcijos praplautos vandeniu ir išdžiovintos natrio sulfatu. Aliežingos nuosėdos išgrynintos chromatografijos kolonėle su silikageliu. Gauta 10 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 1169, 1331, 1621; 2045, 2063, 2221, 4831, 4985, 4989, 5296, 5305, 5365, 5369, 5382, 5386, 5449, 5453, 6825, 6828, 6844, 6846, 8963, 8970, 9103, 9110, 10452, 11508, 11525, 11888, 13387, 13394, 16161 mlnd.

21 Pavyzdys

4-[3- [etil [3 -(propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] benzonitrilas, druska susidariusi prisi jungus HCl

Į 4- [3- [etil [3-(propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] benzonitrilo (106 g) tirpalą metilenchloride (3 ml) buvo pridėta prisotinto chloro vandenilio tirpalo dietileteryje (3 ml) ir dar 7 ml dietileterio. Tirpiklis dekanttuotas iš susidariusio aliejaus, pastarasis praplautas 3 x 10 ml dietileterio ir išdžiovintas aukštame vakuume. Gauta 11 g norimo produkto aliejaus pavidalu.

BMR: ^{13}C (D_2O) dioksano atžvilgiu (67.4 mlnd.); 874, 917, 1329, 1667, 1823, 1837, 1847, 4801, 4923, 4935, 5097, 5110, 5173, 5332, 5366, 5530, 6477, 6494, 7045, 10401, 11636, 12090, 13536, 16258 mlnd.

22 Pavyzdys

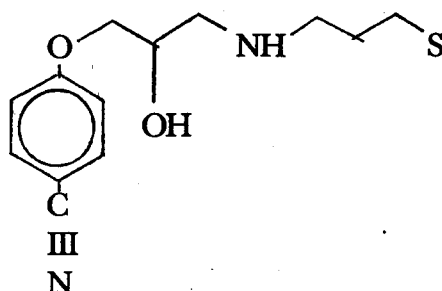
4-[3- [etil [3 -(propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] benzonitrilas, druska gauta prisi jungus difenil -2,2 - diil-hidrofosfatui

4-[3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas (0,35 g) ir difenil -2,2 - diil-hidrofosfatas (0,25 g) ištirpinti metileno chloride (2 ml). Pridėjus diizopropileterio (10 ml), iškrito bespalvės nuosėdos. Tirpiklis dekanttuotas ir kietos nuosėdos praplautos dietileteriu. Gauta 0,54 g (90%) bespalvių kristalų. Lyd. t. 147°C .

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 868, 1325, 1623, 1814, 4838, 4847, 4944, 5250, 5449, 5457, 5614, 6436, 6996, 10463, 11539, 11893, 12164, 12495, 12942, 12971, 13398, 14989, 14996, 16140 mlnd.

23 Pavyzdys

4-[2-hidroksi-3-[[3(propiltio) propil] amino] propoksi]-benzonitrilas

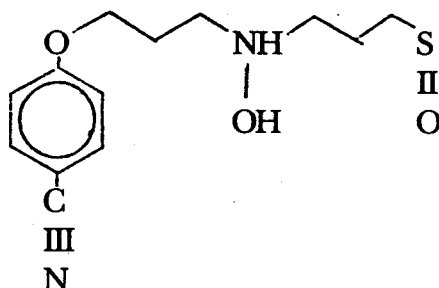


4-(oksiranilmetoksi) - benzonitrilo (132 g; 75 mmol) ir 3-propiltio -1- propilamino (1 g; 75 mmol) tirpalas acetonitrile (10 ml) kaitintas su atgaliniu šaldytuvu per naktį. Tirpiklis nugarintas ir nuosėdos ištirpintos 2M HCl. Rūgštus tirpalas praplautas dietileteriu, pašarminas su 10M NaOH ir ekstrahuotas metileno chloridu. Tirpiklis išgarintas, o nuosėdos išgrynintos chromatografijos kolonėle su silikageliu. Gauta 1.1 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.26, 22.67, 29.26, 29.55, 34.09, 48.43, 51.44, 67.61, 70.63, 104.0, 115.15, 118.87, 133.78, 161.82 mlnd.

24 Pavyzdys

4-[2-hidroksi-3[[3 (propilsulfinil) propil] amino] propoksi]- benzonitrilas

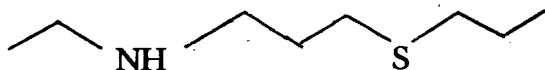


4-[2-hidroksi-3- [[3(propiltio) propil] amino] propoksi] - benzonitrilo (0.9 g; 2.91 mmol) ir toluol -4-sulforūgšties (0.55 g; 2.91 mmol) tirpalas etanolyje (20 ml) maišytas ir atšaldytas iki -15°C . Į šį tirpalą per 10 min. supilamas 3-chlorperbenzoinės rūgšties (0.61 g; 2.91 mmol) tirpalas etanolyje (10 ml). Mišinys maišytas 0.5 val. - 10°C temperatūroje ir 3 val. kambario temperatūroje. pridėta kieto kalcio hidroksido (0.54 g; 7.27 mmol) ir masė maišyta 10 min., filtruota ir nugarinta. Gauta 0.9 g norimo junginio bespalvių kristalų pavidalu, lyd. $76-77^{\circ}\text{C}$.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.42, 16.34, 23.44, 48.38, 48.15, 50.19, 51.56, 54.69, 68.68, 70.73, 104.32, 115.34, 119.077, 133.99, 162.01 mlnd.

25 Pavyzdys

N-etil-N [(3-propiltio) propil] aminos

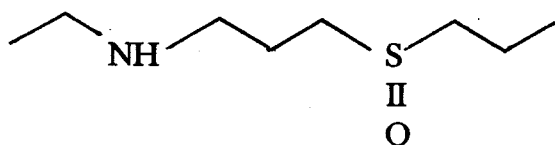


Į 1-propantiolo (228.5 g; 3 mol) ir natrio hidroksido (0.2 g) tirpalą pripilta akrilonitrilo (167.1 g; 3.15 mol) ir reakcijos mišinys maišytas per naktį. Pripilta 100 ml vandens ir organinis sluoksnis atskirtas ir išdžiovintas Na_2SO_4 . Išgarinus, gauta 398 g 3-propiltio-propionitrilo. 3-propiltio-propionitrilo (194 g, 15 mol) tirpalas eteryje (100 ml) supiltas į ličio aliuminio hidrido (60 g; 15 mol) suspensiją eteryje, ir toliau įprastais metodais gauta 158 g 3-propiltio-propilamino. Visas 3-propiltio-propilaminas sumaišytas su acto anhidridu (104 ml; 11 mol) ir maišyta 1 val. Įpylus 300 ml vandens, ekstrahuota su metileno chloridu, išdžiovinta Na_2SO_4 ir išgarinus tirpiklį gauta 161 g 3-propiltio-propilacetamido. 3-propiltio-propilacetamidas (133 g; 1 mol) supiltas į ličio aliuminio hidrido suspensiją (42 g; 11 mol) eteryje. Po įprastų procedūrų ir distiliavimo (100°C / 12 mm Hg) gauta 113.8 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 13.34, 15.19, 22.82, 29.87, 29.95, 34.11, 43.98, 48.69 mlnd.

26 Pavyzdys

N-etil-N[(3-propilsulfinil) -propil] aminos



Etil-(3-propiltio)-propilamino (161 g; 10 mmol) tirpalas oksiduotas su 3-chlorperbenzoine rūgštimi (2.1 g; 10 mmol) analogiškai, kaip nurodyta 2 pavyzdyje. Norimas junginys perkristalintas kaip hidrochloridas iš etilacetato. Išeiga: 1.7 g.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 12.77, 14.68, 15.65, 22.68, 43.28, 47.77, 49.75, 53.84 mlnd.

27 Pavyzdys

_ 4-[3-[etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi]-benzonitrilas _

4-(oksiranilmetoksi)- benzonitrilo (0,2 g; 1,13 mmol) ir etil-(3-propilsulfinil)- propilamino (0,2 g; 1,13 mmol) tirpalas acetonitrile (8 ml) kaitintas per naktį su atgaliniu šaldytuvu. Tirpiklis išgarintas ir nuosėdos ištirpintos druskos rūgštyje, _ praplautos eteriu, pašarintos su natrio hidroksidu ir _ išekstrahuotos su metileno chloridu. Gauta 0,33 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C (CDCl_3); 11,31, 11,43, 13,35, 16,30, 20,46, 20,64, 47,71, 47,76, 49,65, 50,15, 52,38, 52,86, 54,65, 54,78, 56,41, 56,45, 66,09, 70,53, 70,61, 104,24, 115,29, 119,04, 133,92, 162,00 mlnd.

Farmacinių kompozicijų pavyzdžiai

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimo farmacinių kompozicijų gamybą. Terminas "aktyvi medžiaga" reiškia junginį, atitinkantį šį išradimą arba jo druską.

Receptūra A. Minkštos želatinos kapsulės

500 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 500 g kukurūzų aliejaus, po to šiuo mišiniu užpildomos minkštos želatinos kapsulės, kiekvienai kapsulei 100 mg mišinio (t.y. 50 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra B. Minkštos želatinos kapsulės

500 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 750 g žemės riešutų aliejaus, po to šiuo mišiniu užpildomos minkštos želatinos kapsulės, kiekvienai kapsulei 125 mg mišinio (t.y. 50 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra C. Tabletės

500 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 200 g silicio rūgšties (prekės ženklas Aerosil). 450 g bulvių krakmolo ir 500 g laktozės sumaišoma, ir mišinys sudrekinamas su krakmolo kleisteriu, pagamintu iš 50 g bulvių krakmolo ir distiliuoto vandens, o po to mišinys granuliuojamas per sieta. Granuliatas išdžiovinamas ir persijojamas, po to į jį įmaišoma 20 g magnio stearato. Galiausiai, mišinys supresuojamas į tabletes, kurių kiekviena sveria 172 mg.

Receptūra D. Putojančios tabletės

100 g aktyvios medžiagos, 140 g susmulkintos citrinos rūgšties, 100 g gerai susmulkinto natrio hidrokarbonato, 3,5 magnio stearato ir aromatizuojančios medžiagos

sumaišoma ir mišinys supresuojamas į tabletes, kurių kiekviena turi 100 mg aktyvios medžiagos.

Receptūra E. Prailginto atpalaidavimo tabletės

200 g aktyvios medžiagos sulydoma su 50 g stearino rūgšties ir 50 g karnaubo vaško. Gautas mišinys atšaldomas ir sumalamas į maždaug 1 mm diametro daleles. Toks mišinys sumaišomas su 5 g magnio stearato ir supresuojamas į tabletes, kiekviena 305 mg svorio. Tokia tabletė turi 200 mg aktyvios medžiagos.

Receptūra F. Tirpalas injekcijoms

Aktyvi medžiaga	30 mg
Natrio piro sulfitas	0.5 mg
Dinatrio edetatas	0.1 mg
Natrio chloridas	8.5 mg
Sterilus vanduo injekcijoms	iki 10

Receptūra G. Kietos želatinos kapsulės

10 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 400 g laktozės ir pabaigai pridedama 2 g magnio stearato. Toks mišinys išspaudžiamas į kietos želatinos kapsules, kurių kiekviena turi 206 mg mišinio (t.y. 5 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra H. Tabletės

50 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 1500 g laktozės, 200 g mikrokristalinės celiuliozės ir 10 g magnio stearato. Po to supresuojamos tabletės su 5 mg aktyvios medžiagos šerdimi, sveriančios kiekviena po 176 mg.

Farmakologija

Vaistai, iššaukiantys repoliarizacijos proceso sulėtinimą, ir tuo pačiu prailginantys periodą, kurio metu širdis nesugeba atsakyti į naujus stimulus (taip vadinamas efektyvus susitraukimo periodas), vadinami III klasės antiaritminiais preparatais (Vaughan Williams, 1970, 1984). Šis efektas gali būti užregistruotas kaip miokardo ląstelių potencialaus veikimo atitolinimas, ir išmatuojamas tiesiogiai registruojant trans membraninį potencialą arba registruojant monofazinio veikimo potencialą. Šio išradimo junginiai tiriami naujais būdais.

Jūrų kiaulyčių patinėliai anestezuojami barbituratu ir vėdinami kambario oru, kontroliuojant dujų kiekį kraujyje. Širdies apnuoginama atliekant torakotomiją ir perpjaunamas nervas klajoklis. Užrašoma įprasta elektrokardiograma, elektrodus uždedant ant odos, o monofazinio veikimo potencialas (MVP) užrašomas nuo epikardialinių skilvelių paviršiaus, dažniausiai nuo kairiojo skilvelio, specialiai sukonstruotu bipoliariniu elektrodu, kuris atsargiai prispaudžiamas arba prisiurbiamas prie epikardialinio paviršiaus. Taip pat gaunama lokali MVP elektrodo srities elektrokardiograma (tarp periferinio elektrodo ir signalo nuo elektrodo, uždėto ant

odos). Arterinis kraujo spaudimas matuojamas arteriniu kateteriu vienoje iš šlaunies arterijų, o barbituratai ir tiriami junginiai įvedami intraveniškai. Kadangi širdies ląstelių depoliarizacijos trukmė (MVP trukmė) priklauso nuo dažnumo, tai vaisto efektyvumo įvertinimas vykdomas esant pastoviam dažnumui. Todėl reguliuojantis dažnumą elektrodas prijungiamas prie kairiojo prieširdžio, ir širdį galima stimuliuoti pastoviu dažnumu, truputį didesniu už normalų sinusinio mazgo dažnį.

Pirminei preparatų atrankai naudojamas monofazinio veikimo potencialas su 75% repoliarizacija.

Visi eksperimentai atliekami blokuojant B- adrenoreceptorius, iš anksto paveikiant 0.5 mg/kg propranololio.

Tiriami junginiai įvedami į organizmą intravenine injekcija per 30 sekundžių didėjančiomis dozėmis tiksliai pagal iš anksto – nustatytus laiko tarpus ir registruojami tiksliai pagal dozes ir laiką Mingografo rašikliu juostoje, kuri analizuojama pagal įprastos kompiuterinės programos signalus. Atsako į dozės poveikį kreivės yra sudaromos iš įvairių dydžių dozių, o dozės reikalingos pasiekti 10%-nį ar 20%-nį MVP pailgėjimą, nustatomos inter poliuojant. Dozės, sukeliančios 20%-nį MVP pailgėjimą (D_{20} MVP), naudojamas kaip efektyvus veikimo rodiklis.

Atrinkti junginiai toliau tiriami su anestezuotais ir turinčiais sąmonę šunimis, prie kurių prijungti registruojantys aparatai, rodantys skilvelio ir prieširdžio susitraukimus.

1 Lentelė

Medžiaga pagal pav. Nr.	D_{20} MVP	VERP
Pav.1	6.7	nt.
Pav.2	7.3	+
Pav.3	6.8	nt.

D_{20} MVP = - log dozės (mol/kg), sukeliančios 20%-nį MVP pailgėjimą anestezuotoms jūrų kiaulytėms (žr. atrinkimo būdą)

VERP - skilvelio susitraukimo pasikeitimas anestezuotiems, bet esantiems su sąmone šunims dozės, ekvivalentiškos jūrų kiaulyčių D_{20} MVP.

+ = VERP pailgėjo

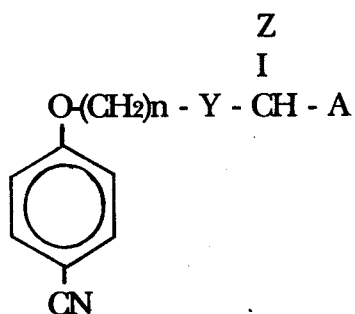
nt. - netirta

Geriausias išradimo įgyvendinimas

Junginys 4-[3-etil [3-(propilsulfinil) -propil] amino] -2-hidroksipropoksi] benzonitrilas ir jo druskos, minėto junginio gavimo būdai ir jo panaudojimas terapijoje sudaro geriausią šiuo metu žinomą šio išradimo įgyvendinimą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė



ir atitinkamai jų raceminiai mišiniai arba stereizomerinio komponento arba jo farmaciškai priimtinių druskų pavidalu, kur šioje formulėje

n yra 0,1,2

Y yra $[\text{CH}_2]_m$, CHOH , CHOCH_3 , CHNHR arba CHF ,

m yra lygus 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas arba etilas,

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti, tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1 - 3 anglies atomus,

A yra grupė

Ra (O)p
I II

-N-[CH₂]_s-S-Rc

arba

Ra' (O)p
+ I II

-N-[CH₂]_s-S-Rc

I
Ra''

kurioje

Ra yra tiesus arba šakotas hidroksialkilas arba alkilo grupė, turinti 1 - 5 anglies atomus ir pasirinktinai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau fluoro atomų,

Rc yra soti ar nesoti, tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1 - 4 anglies atomus ir pasirinktinai pakeista daugiau fluoro atomų,

Ra' yra toks pat, kaip ir Ra ir nepriklauso nuo Ra''

Ra'' yra toks pat, kaip ir Ra ir nepriklauso nuo Ra''

p yra lygus 0,1 arba 2,

s yra lygus 2,3,4 ar 5.

2. Junginys pagal 1 p.

kuriame $n = 1$,

Y yra CHOH , CHF arba $(\text{CH}_2)_m$, kur $m = 1$,

Z yra vandenilis



A yra $\text{N} - (\text{CH}_2)_s - \text{S} - \text{Rc}$, kurioje

Ra yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$,

Rc yra C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$,

s yra 3, 4,

3. Junginys pagal 2 p.

kuriame p yra 1.

4. Junginys pagal 3 p. kuriame

Y yra CHOH , $(\text{CH}_2)_m$, kur $m=1$,

Ra yra C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

s yra 3,

Rc yra C_3H_7 .

5. Junginys pagal 4 p. kuriame

Y yra CHOH ,

Ra yra C_2H_5

6. Junginys pagal 1 p. kuriame

n yra 1,

Y yra CHOH , CHF , $(\text{CH}_2)_m$, kur $m=1$,

Z yra vandenilis,



A yra $- \text{N} - [\text{CH}_2]_s - \text{S} - \text{Rc}$

I

Ra''

kurioje Ra' yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 ,

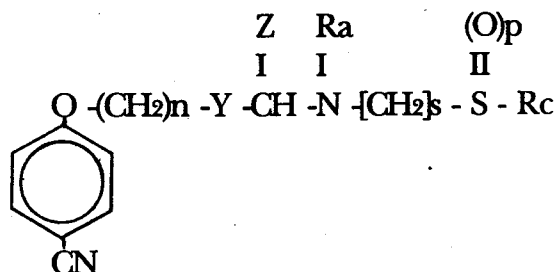
Rc yra C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$,

s yra 3, 4

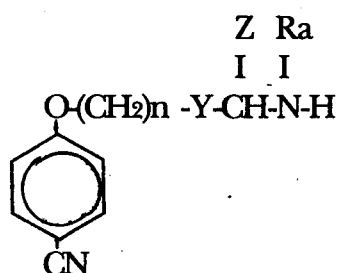
7. Junginys pagal 1 p:

- 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2- hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfonil) propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
- 3 - [(4 - cianofenoksi) -N, N-dietil-2-hidroksi-N-[3-(propilsulfinil) propil] -1-propanamonio jodidas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2(R)- hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] - 2(R) - hidroksi - propoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propiltio) propil] amino] -2 (S) - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- (S) -hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [4 - (etiltio) butil] amino] - 2 - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [4 - (etilsulfinil) butil] amino] - 2 - hidroksipropoksi] benzonitrilas,
- 4 - [3 - [2- hidroksietil] [3 - (propiltio) propil] amino] propoksi] benzonitrilas,
- 4 - [3 - [(2 -hidroksietil) [3 - (propilsulfinil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [(2 - hidroksietil) [3 - (propilsulfonil) propil] amino] propoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil[3 -(2 fluorpropil)tio]propil] amino] -2- hidroksipropoksi] - benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil[3 -(fluorpropil) sulfinil]propil] amino] -2- hidroksipropoksi] -benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] -2- fluorpropoksi] benzonitrilas,
- 4 - [3 - [etil [3 - (propilsulfinil) propil] amino] - 2 - hidroksipropoksi] - benzonitrilas, druska, gauta prisi jungus HCl
- 4 - [3 - [etil[3-(propilsulfinil) propil] amino]-2- hidroksipropoksi] benzonitrilas, druska, gauta prisi jungus _ difenil -2,2 -diil- hidrofosfatui.

8. Junginio, kurio formulė

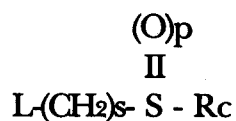


kurioje n , Y , Ra , s , p ir Rc reikšmės yra kaip nurodytos 1 p, arba jų farmaciškai tinkamų druskų arba jų stereoizomerų gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad vykdoma reakcija tarp junginio, kurio formulė II



II

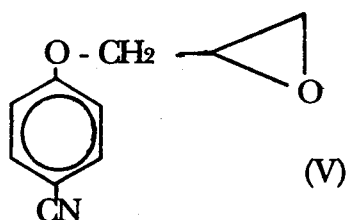
ir junginio, kurio formulė



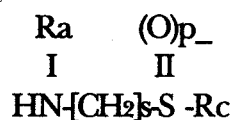
kurioje n , Y , Z , Ra , s , p ir Rc reikšmės kaip nurodytos aukščiau, o L yra nueinanti grupė Br , Cl , I , mezoloksi ar toziloksi, o po to, jeigu norima, gautas junginys paverčiamas į stereoizomerą, arba farmaciškai tinkamą jo druską.

9. I formulės junginio pagal 1 p, kai $p=1$ arba 2, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad I formulės junginys pagal 1 p, kur $p=0$, oksiduojamas, o po to, jeigu norima, gautas junginys paverčiamas į stereoizomerą arba jo farmaciškai tinkamą druską.

10. I formulės junginio, kur $n=1$, $Y=CHOH$, $Z=H$, $p=1$ arba 2 , R_a , R_c ir s turi reikšmes nurodytas 1 p, gavimo būdas, b e s i k i r i a n t i s tuo, kad junginys, kurio formulė (V)

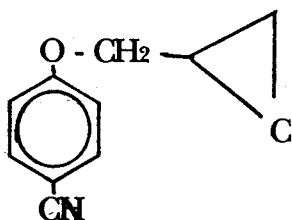


reaguoja su junginiu, kurio formulė

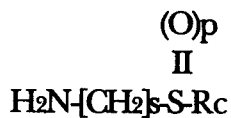


kurioje R_a , R_c , s ir p reikšmės yra kaip nurodytos aukščiau, ir, jeigu norima, gautas junginys paverčiamas į stereoizomerą arba jo farmaciškai tinkamą druską.

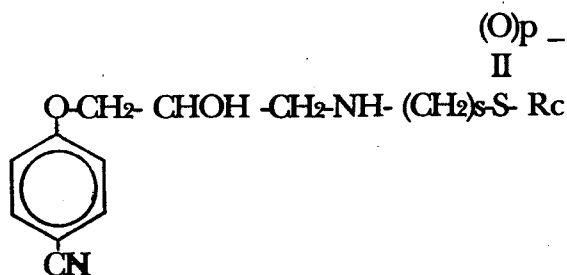
11. I formulės junginio pagal 1 p, kur $n=1$, $Y=CHOH$, $Z=H$, $p=0$, 1 arba 2 , R_a , c ir s turi 1 p. nurodytas reikšmes, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys, kurio formulė



reaguodamas su junginiu, kurio formulė

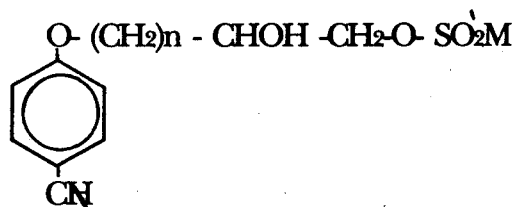


kur R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes, duoda IV formulės junginį



kuris po to alkilinamas, ir jeigu norima, gautas junginys paverčiamas į stereoizomerą arba farmaciškai tinkamą druską.

12. I formulės junginio pagal 1 p, kur Y=CHOH, Z=H, Ra, Rc, n, s ir p turi 1 p. nurodytas reikšmes, gavimo būdas b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguoja junginys, kurio formulė



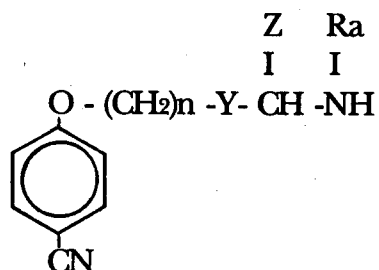
Ra (O)p
I II

su junginiu, kurio formulė $\text{H-N-(CH}_2\text{)}_s\text{-S-Rc}$ III

kur M yra metil- arba 4-metilfenil liekana, ir gautas junginys, jeigu norima, paverčiamas į stereoizomerą arba jo farmaciškai tinkamą druską.

13. Gavimo būdas pagal bet kurį iš 8-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunami junginiai pagal bet kurį iš 2-7 punktų.

14. II formulės junginys



II

kurioje

 $X=0$,

n yra lygus 0,1 arba 2,

Y yra $[\text{CH}_2]_m$, CHOH , CHOCH_3 , CHNHR arba CHF ,

M yra lygus 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas ar etilas,

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti, tiesi

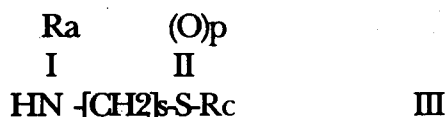
ar šakota alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus,

Ra yra tiesi ar šakota hidroksialkilo arba al

kilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus ir

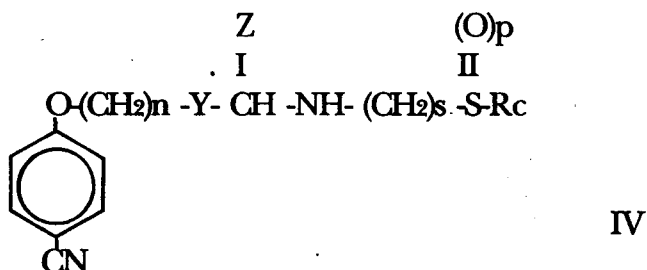
pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų.

15. III formulės junginys



kurioje Ra, Rc, s ir p turi 1 p. nurodytas reikšmes.

16. IV formulės junginys



kurioje Y, Z, Rc, n, s ir p turi 1 p. nurodytas reikšmes.

17. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyviu ingredientu yra junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciškai tinkama druska, arba jo stereoizomeras.

18. Farmacinis preparatas pagal 17 p. dozuotos formos pavidalu.

19. Farmacinis preparatas pagal 17 ir 18 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina aktyvus ingredientas derinyje su farmaciškai tinkamu nešikliu.

20. Širdies aritmijos gydymo žinduoliams, įskaitant žmogų, būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tokio gydymo reikalingam pacientui įvedamas

efektyvus kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciškai tinkamos druskos.

21. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirtas vaistiniam panaudojimui.

22. Junginio pagal bet kurį iš 1-7 punktų panaudojimas gaminti medikamentams, skirtiems širdies aritmijų gydymui.