

(19)



(10) **LT IP1688 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1688**

(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
4895329, 1991 04 22, SU

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

Naujų antiaritminių medžiagų gavimo būdas

(57) Referatas:

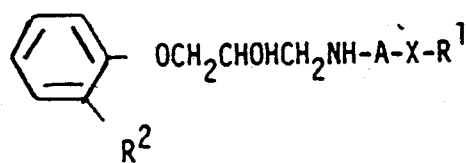
—

NAUJOS PRIEŠARITMINĖS PRIEMONĖS I

Šiame išradime kalbama apie naujas priešaritmines priemones, farmakologiškai aktyvias priešaritmines medžiagas bei apie jų gavimo būdus. Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmaciniais sąstatais, turinčiais savo sudėtyje šių junginių ir apie jų panaudojimo farmacijoje būdus.

Šio išradimo tikslas - sukurti tokias medžiagas, kurios būtų tinkamos aštrių bei ilgalaikių dėl įvairių priežasčių atsirandančių širdies aritmijų gydymui.

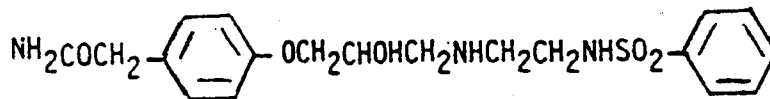
Anglijos patente 1433 920 atskleisti junginiai, išreiškiami formule



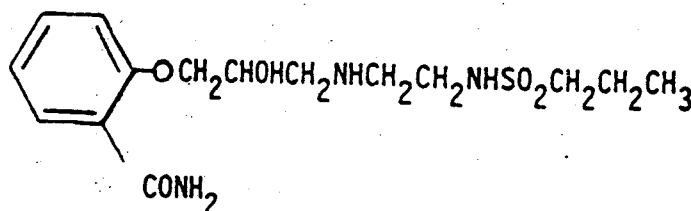
kurioje R^1 reiškia alkilo arba cikloalkilo radikalą arba arilo radikalą, R^2 reiškia halogeną, CN arba NO_2 radikalą, A reiškia alkileno radikalą, turintį nuo 2 iki 6 anglies atomų, o X reiškia -S-, -SO- ar - SO_2 - radikalą.

Teigiama, kad šiems junginiams būdingas β -adrenoblokacinis aktyvumas.

Be kita ko, Anglijos patente 1457 876 kalbama ir apie junginius, išreikšiamus formule



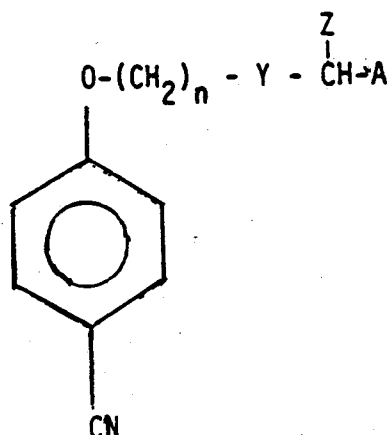
ir formule



Sakoma, kad šiems junginiams būdingas adrenoblokacinis aktyvumas.

Šiame išradime kalbama apie naujus junginius, kurie yra naudingi aštrių bei ilgalaikių įvairios etiologijos širdies aritmijų gydymui.

Išradimo tikslas - sukurti priešaritminius preparatus, kuriems būtų charakteringi silpnesni negu šiuo metu turimų priešaritminių vaistų pašaliniai poveikiai. Pavyzdžiui, tokiems preparatams neturi būti būdingas neigiamas intropinis poveikis - jie gali netgi būti teigiamai intropiški. Be to, tokie junginiai privalo įgalinti atskirti antiaritminius, centrinės nervų sistemos ir skrandžio-žarnyno efektus. Šį išradimą atitinkantys junginiai išreiškiami bendrąja formule I



ir, kada tai tinka, gali būti raceminio mišinio, stereoizomerinio komponento arba savo farmaciškai priimtinių druskų pavidalo. Formulėje I

n reiškia sveiką skaičių 0, 1 arba 2

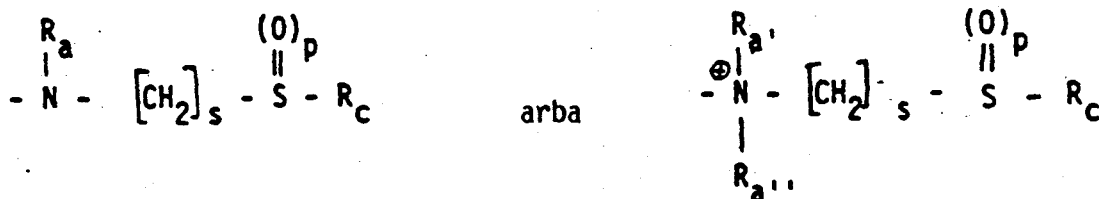
Y reiškia CH_2 , CHOH , CHOOH , CHNHR arba CHF

m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas arba etilas

Z reiškia vandenilį, sočią arba nesočią alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų

A yra grupė, išreiškiama formule,



kurioje R_a yra tiesios arba šakotos struktūros hidroksialkilo arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 5 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų,

R_r yra soti arba nesoti tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau fluoro atomų,

R_a' turi tokią pat reikšmę kaip ir R_a ir yra nepriklausoma nuo R_a'' ,

R_a'' turi tokią pat reikšmę kaip R_a ir yra nepriklausoma nuo R_a' ,

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

S yra sveikas skaičius 2, 3, 4 arba 5.

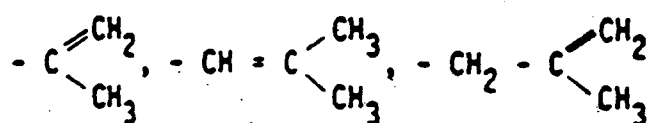
Formulėje I nurodytu halogeno atomu gali būti fluoras, chloras, bromas ir jodas.

Formulėje I nurodytos alkilo grupės gali turėti tiesios struktūros grandinę ir būdamos sočiomis, gali būti metilu, etilu, n-propilu, n-butilu.

Formulėje I nurodytos alkilo grupėmis, kurios gali būti tiesios struktūros ir nesočios, yra, pavyzdžiui, vinilas, alilas, propenilas, $-C\equiv$, $-CH_2-C\equiv CH$ ir $-C\equiv CCH$.

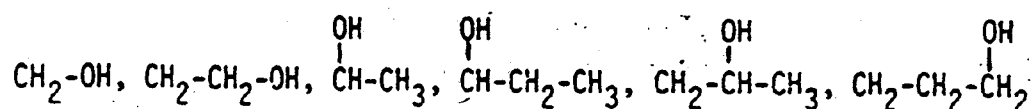
Alkilo grupėmis, kurios parodytos formulėje I ir kurios turi šakotą struktūrą ir yra sočios, pavyzdžiais gali būti i-propilas, s-butilas, i-butilas, t-butilas.

Alkilo grupių, parodytų formulėje I, kurios turi šakotą struktūrą ir yra nesočios, pavyzdžiais gali būti

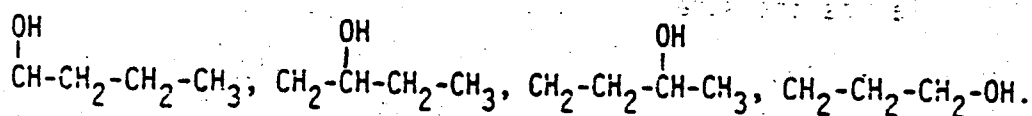


Formulėje I parodytomis alkilo grupėmis, kurios yra pakeistos fluoru, gali turėti, pavyzdžiui, 1-3H, pakeičiamą į F alkilo grupės apibūdinime ir turėti tiesios struktūros grandinę ir būti sočios arba šakotos struktūros grandinė ir būti nesočios, pvz., CH_2 , $CHFCH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CF_2CH_3$ ir t.t.

Formulėje I parodytomis alkilo grupėmis, pakeistomis oksidų grupe, gali, pavyzdžiui, būti



4.



Tinkamiausios šį išradimą atitinkančių junginių grupės yra gaunamos tada, kai

n yra 1

Y yra CHOH, CHF₃ arba (CH₂)_m,

kur m reiškia 1

Z reiškia vandenilį

A yra $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ N-(CH_2)_s-S-(O)_p-R_c \end{array}$, kur

R_a yra CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH₂CH₂OH,

CH₂CHOHCH₃,

R_c yra C₂H₅, C₃H₇, CH₂CHFCH₃,

s yra 3,4, p yra 0, 1, 2.

Ypatingai tinkamais junginiais yra sulfoksidai, t.y., kai p yra 1.

Sekantys šiai grupei priklausantys junginiai yra ypatingai tinkami. Juose

Y yra CHOH arba (CH₂)_m

R_a yra C₂H₅, CH₂CH₂OH,

s yra 3, p yra 1,

R_c yra C₃H₇.

Tinkamu junginiu taip pat gali būti ketvirtinis azoto junginys, gaunamas iš aukščiau nurodytų junginių jų alkilavimo prie amino grupės būdu.

Tinkamais junginiais yra

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

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

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

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

3-[[cianofenoksi)-N,N-dietil-2-hidroksi-N-[3-propilsulfinil)propil]-1-propan-amino jodidas

4-[3-[etil 3-(propiltio)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]-benzonitri-
 las

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-(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[2-hidroksietil][3-propilsulfonyl)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[2-(hidroksietil)[3-(metiltio)propil] amino]-propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[2-(hidroksietil)[3-metilsulfinil)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas,
 adityvi, druska su druskos rūgštimi

4-[3-[etil[3-propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas,
 adityvi, druska su bifetil-2,2'-diilvandenilio fosfatu

4-[3-[etil[3-(2-propenil-1-tio)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(2-fluoropropil)tiopropil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-[(2-fluoropropil)sulfinil]propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzo-
 nitrilas

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

Tinkamesniais junginiais yra:

4-[3-[etil[3-(propiltio)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfonyl)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 3-(4-cianofenoksi)-N,N-dietil-2-hidroksi-N-[3-(propil-sulfinil)propil]-1-pro-
 panamino jodidas
 4-[3-[etil[3-(propiltio)propil] amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-(R)-hidroksi-propoksi]-benzonit-
 rilas
 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-hidroksi-propoksi]-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-fluoropropil)tio]propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-[2-fluoropropil)sulfinil]propil] amino]-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

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

Pačiais tinkamiausiais junginiais yra

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[4-(etilsulfinil)butil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[(2-hidroksietil)][3-(propilsulfinil)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-[(2-fluoropropil)sulfinil]propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

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

Ypatingai tinkamais junginiais yra

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
 4-[3-[2-(hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas

Daugeliu atvejų formulę I atitinkantys junginiai sutinkami kaip stereizomerai. Tokios stereoizomerinės formos gali būti, pavyzdžiui, sąlygojamos optinio izomerizmo, geometrinio izomerizmo bei molekulių konformacijos.

Ši išradimą atitinkantys tretiniai aminai gali būti paverčiami ketvirtiniais su žemesnio alkilo grupe. Tokie ketvirtiniai junginiai pasižymi tokiu pat

veikimu kaip ir tretiniai junginiai.

Naujuosius šį išradimą atitinkančius junginius terapijoje galima panaudoti kaip stereometrinius mišinius arba grynai stereocheminiais pavidalais.

Farmaciniai sąstatai

Klinikinėje praktikoje šie išradimą atitinkantys junginiai paprastai vartojami peroraliniu ir rektaliniu būdais arba injekcijomis. Tokių farmacinių sąstatų sudėtyje aktyvusis komponentas paprastai sutinkamas arba kaip laisva bazė arba farmaciškai priimtina netoksiška adityvi rūgšties druska, pvz., hidrobromidas, hidrochloridas, fosfatas, sulfatas, sulfonatas, sulfamatas, citratas, laktatas, maleatas, tartratas, acetatas ir pan. kartu su farmaciškai priimtinu nešėju. Atitinkamai, šį išradimą atitinkantys nauji junginiai tiek bendru, tiek konkrečiu atveju yra susiję tiek su laisva amino baze, tiek su druskomis, kurios gaunamos rūgšties prijungimo prie laisvo pagrindo būdu. Išimtimi yra atvejai, kai konkretūs pavyzdžiai nesiderina su platesnės apimties samprata.

Nešėju gali būti naudojama kieta, pusiau kieta medžiaga, skystas skiediklis ar kapsulė. Farmaciniai sąstatai sudaro tolimesnį šio išradimo aspektą. Paprastai aktyvioji medžiaga sudaro nuo 0,1 iki 99 % sąstato svorio procentų, o, išsireiškiant konkrečiau, tarp 0,5 ir 20 % injekcijoms skirtų sąstato svorio ir tarp 2 ir 50 % peroralinės paskirties sąstatų svorio procentų.

Gaminant peroralinės paskirties savo sudėtyje šį išradimą atitinkančio junginio turinčius farmacinius sąstatus, pasirinktasis junginys gali būti maišomas su kietu miltelių pavidalo nešėju, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolais, tokiais, kaip bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai ar amilopektinas, celiuliozės dariniais, želatinu ar kitomis tablečių gamybai tinkamomis inertinėmis medžiagomis bei su riebumo suteikiančiomis medžiagomis, tokiomis, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilo fumaratas,

polietilenglikolio vaškai ir pan. Iš šių medžiagų presuojamos tabletės. Jeigu reikalingos padengtos tabletės, jų šerdys gaminamos aukščiau nurodytu būdu ir gali būti padengtos cukrumi arba turėti plėvelės pavidalo dangą, gaunamą panaudojant įprastinius tokiais atvejais naudojamus polimerus.

Kad būtų lengviau atskirti tabletes, savo sudėtyje turinčias skirtingų aktyvių medžiagų arba skirtingus aktyvaus junginio kiekius, į dangą gali būti dedama dažų.

Gaminant minkštas želatino kapsules (perlo pavidalo uždaras kapsules), savo sudėtyje turinčias želatino ir, pvz., glicerino ar panašaus tipo uždaras kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti maišoma su augaliniu aliejumi. Kietose želatino kapsulėse gali būti aktyviosios medžiagos granuliato kartu su kietu miltelių pavidalo nešėju, kurio pavyzdžiu gali būti laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolai (pvz., bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai ar amilopektinas), celiuliozės dariniai arba želatinas ar kiti farmaciškai priimtini komponentai.

Vienkartinės rektalinės paskirties dozės gali būti gaminamos kaip supozitoriai, kuriuose aktyvioji medžiaga maišoma su neutraliu riebaliniu pagrindu arba tai gali būti iš želatino pagamintos rektalinės kapsulės, kurių sudėtyje esanti aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su augaliniu aliejumi ar parafino alyva.

Skysti peroralinės paskirties sąstatai gali būti gaminami kaip sirupai ar suspensijos. Tai gali būti tirpalai, kurių nuo maždaug 0,2 iki maždaug 20 % svorio sudaro čia aprašyta aktyvioji medžiaga, o balansui panaudoti cukraus spiritali bei vanduo, pasirinktinai sumaišytas su etanoliu, glicerinu ar propilenglikoliu. Tokiuose skystuose sąstatuose papildomai gali būti spalvą ir kvapą suteikiančių medžiagų, sacharino bei tirštiklio, tokio, kaip karboksimetilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė ir pan.

Injekcijoms skirti parenteraliniai tirpalai gali būti ruošiami iš farmaciškai priimtinos aktyviosios medžiagos vandeninio tirpalo. Pageidautina, kad aktyviosios medžiagos koncentracija būtų nuo maždaug 0,5 iki maždaug 10 % pagal

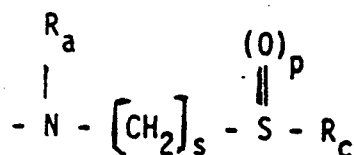
svorį. Šitokiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Patogumo dėlei gali būti naudojamos įvairios talpos ampulės.

Tinkamos šį išradimą atitinkančių peroralinės paskirties dozės yra 1-300 mg, vartojamos nuo 1 iki 4 kartų per dieną, pageidautina, nuo 20 iki 80 mg nuo vieno iki 4 kartų per dieną.

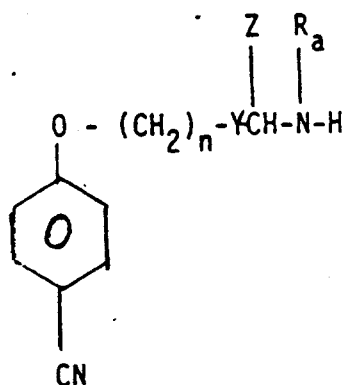
Gavimo būdai

Šį išradimą atitinkančius junginius galima gauti bet kuriuo iš sekančių būdų.

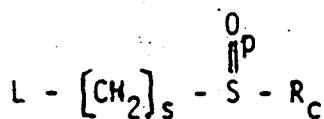
A. Junginius, išreiškiamus formule I, kurioje A yra



o simboliai 1s, n, V ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule



kurioje R_a turi aukščiau nurodytą reikšmę, reakciją su junginiu, išreiškiamu formule,



kurioje L yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip Br, Cl, I, meziloksi ar tioksi-

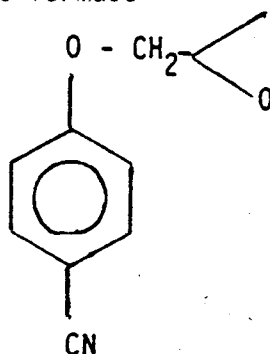
loksi, o s, p ir R_C turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Paprastai ši reakcija yra vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiame, kaip acetonitrilas, izopropanolis arba N,N-dimetilformamidas. Tinkamas organinis ar neorganinis pagrindas (rūgšties akceptorius), toks, kaip trietilaminas ar kalio karbonatas, pilamas į mišinį. Po to mišinys kaitinamas iki temperatūros intervale nuo 40°C iki 100 °C, kol reakcija pasibaigia. Tada įprastiniais metodais galima išskirti ir išvalyti.

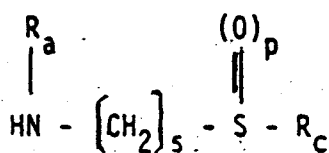
B. Junginius, išreiškiamus formule I, kurioje p yra sveikas skaičius 1 arba 2 galima gauti, oksidinant junginį, išreiškiamą formule I, kuriame p yra sveikas skaičius.

Jeigu maitinančiąja terpe yra aminas, jį galima neutralizuoti tinkama rūgštimi, pvz., p-toluolo sulforūgštimi tokiame tirpiklyje, kuriame ši rūgštis tirpsta, pvz., toluole. Jeigu reikia gauti sulfoksidą (p=1), temperatūra turi būti palaikoma intervale -20°C - 0°C. Norint gauti sulfoną (p=2), temperatūra turi būti palaikoma intervale 20°C - 80°C.

C. Junginius, išreiškiamus formule I, kurioje n=1, Y yra CHOH, Z yra H, p=1 arba 2, o R_a , R_C vis turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule



reakciją su junginiu, išreiškiamu formule,

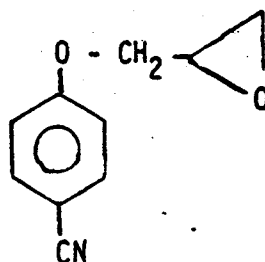


kurioje R_a , R_C , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes.

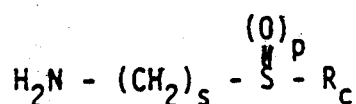
Paprastai tokia reakcija vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame, kaip izopropanolis arba N,N-dimetilformamidas. Mišinys turi būti kaitinamas iki

temperatūros 40-100°C intervale tol, kol reakcija pasibaigia. Tada produktą galima išskirti žinomais būdais.

D. Junginius, išreiškiamus formule I, kurioje $n=1$, Y yra CHOH , Z yra H, $p=0, 1, 2$, R_a , R_c ir s turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule

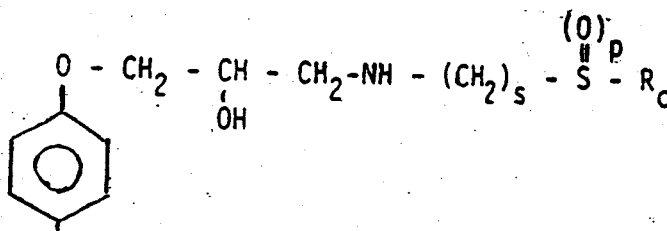


reakciją su junginiu, išreiškiamu formule



Reakcijos vykdymo sąlygos yra lygiai tokios, kaip nurodyta aukščiau aprašytame būde C.

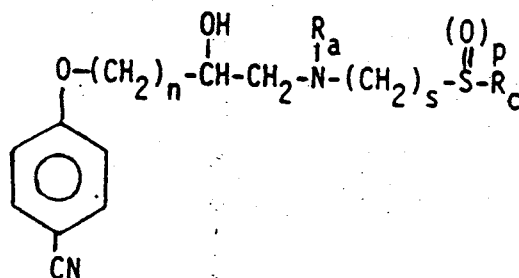
Šio reakcijos etapo produktas, išreiškiamas formule



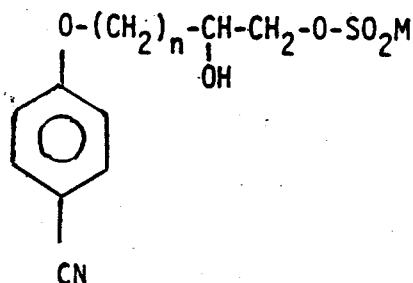
po to alkilinamas įprastiniais būdais, panaudojant tinkamą formule R_a -L išreiškiamą alkilinimo agentą. Šioje formulėje L yra aukščiau apibūdinta atskeliamoji grupė. Gaunamas aukščiau apibūdintas junginys, išreiškiamas formule I.

Jeigu produkto sudėtyje esančio sieros atomo suoksidinimo laipsnis mažesnis (pvz., $p=0$ arba 1), jį galima oksidinti toliau ir gauti didesnio suoksidinimo laipsnio sieros atomus (pvz., $p=1$ arba 2), kurie buvo aptarti aukščiau pateiktame būde B.

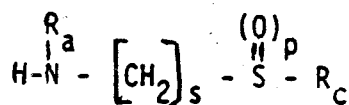
E. Junginį, išreiškiamą formule,



kurioje R_a , R_c , n , p ir s turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule,



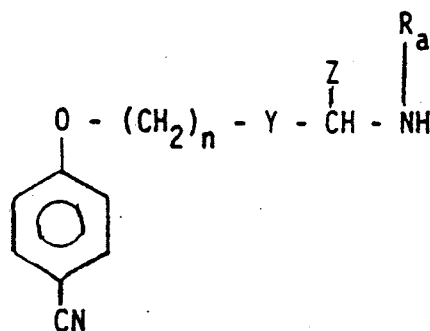
kurioje M yra metilas arba γ -metil-fenilo radikalas reakciją su junginiu, išreiškiamu formule



Paprastai ši reakcija vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiaime, kaip, acetonitrilas arba N,N - dimetilformamidas. Į mišinį dedama tinkamos organinio ar neorganinio pagrindo, tokio, kaip trietilaminas ar kalio karbonatas, Mišinys tirpinamas iki temperatūros intervale nuo 90°C iki 100°C tol, kol reakcija pasibaigia. Tada produktus galima išskirti ir išvalyti žinomais būdais.

Tarpiniai produktai

Junginiai, išraiškiami formule,



kurioje n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

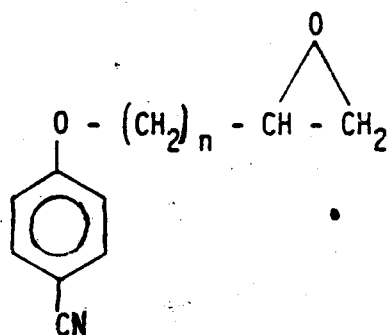
Y yra $[\text{CH}_2]_m$, CHOH , CHOCH_3 , CHNHR arba CHF ,

m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

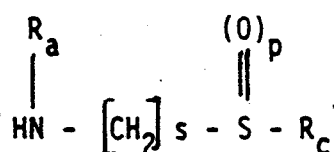
R yra vandenilis, metilas arba etilas,

Z yra vandenilis arba soti ar tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų,

R_a yra tiesios ar šakotos struktūros hidroksialkilo ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, pasirinktinai pakeistų vienu ar daugiau floro atomų, yra vertingi tarpiniai junginiai formulės Ia junginiams gauti. Formulės II junginiai yra gaunami įvykdžius junginio, išreiškiamo formule

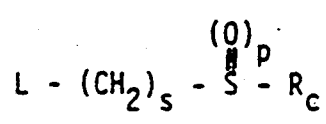


reakciją su junginiu, išreiškiamu formule $\text{R}_a - \text{NH}_2$, kurioje n ir R_a turi aukščiau nurodytas reikšmes. Kitais vertingais tarpiniais produktais yra

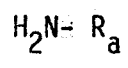


kurioje R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes.

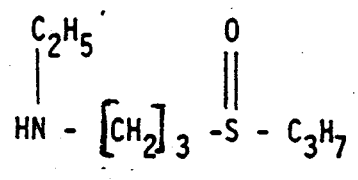
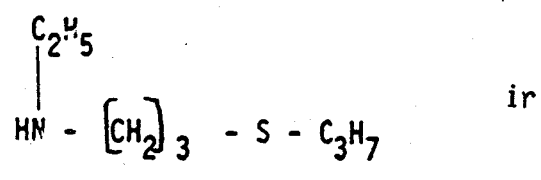
Tokius tarpinius produktus paprastai galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule,



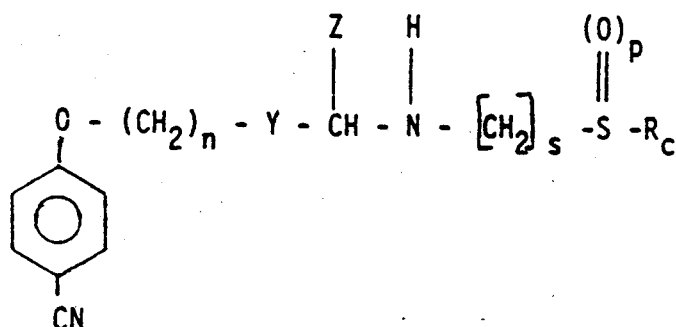
kurioje L yra Cl, Br, I, meziloksi ar tosiloksi grupė, reakciją su aminu, išreiškiamu formule



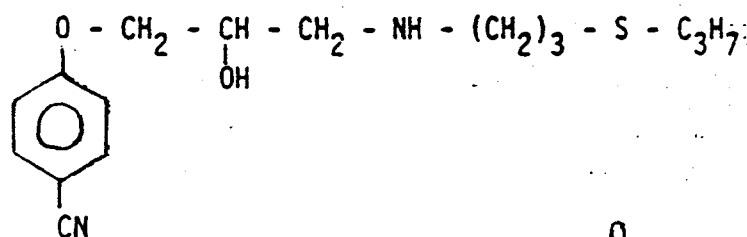
Paprastai gali būti dirbama analogiškai būdui A. Tokių tarpinių darinių pavyzdžiais yra



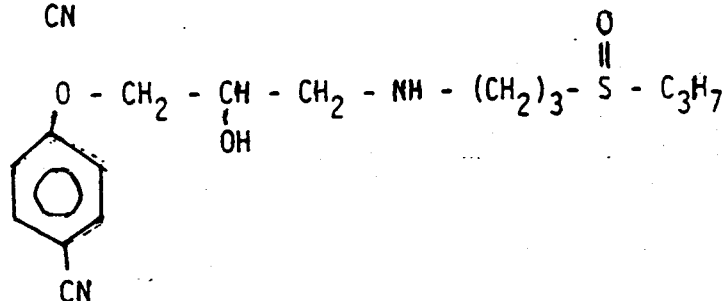
Kitais vertingais formulę I atitinkančių junginių gaminimui skirtų tarpinių darinių būdu D yra



kur Y, Z, R_c, n, s ir p yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau. Įpatingai vertingais yra tokie dariniai, kuriuose s yra 3 ir p yra 0 arba 1, tokie, kaip,

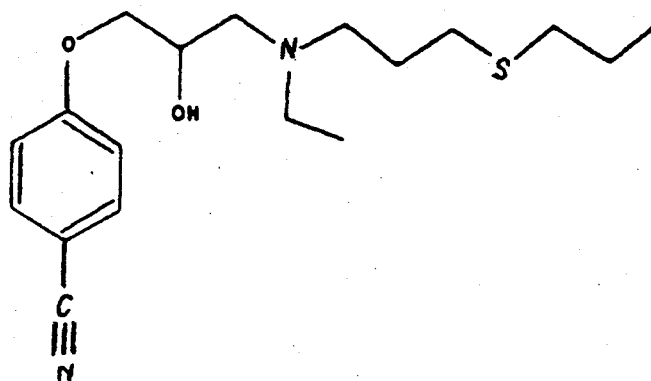


ir



Darbiniai pavyzdžiai

Pavyzdys 1, 4-[3-[etil-3-(propiltio)propil] amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas



a) 4-[3(etilamin)-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.

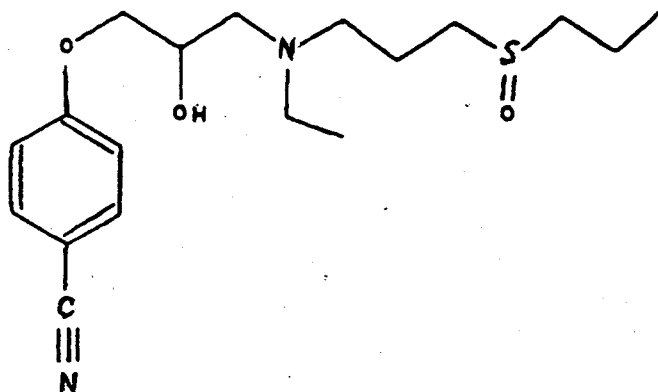
86,0 g 4-(oksiranylmekso) benzonitrilo ištirpinama 250 g acetoniitrilo ir autoklave sumaišomi su 29,7 g etilamino. Mišinys per naktį kaitinamas verdančio vandens vonioje, nugarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 2 M druskos rūgštyje. Šis rūgštinis vandens sluoksnis du kartus plaunamas eteriu, pašarminamas 10-M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas trimis dichlormetano porcijomis.

Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami virš natrio sulfato ir nugarinami. Kietos nuosėdos du kartus perkristalinamos iš santykiu 9:1 paruošto diizopropilo eterio: acetoniitrilo mišinio. Išėiga: 57 g 4-[3-(etilamin)-2-hidroksi]-benzonitrilo.

NMR: ^{13}C CDCl_3 ; 14.88, 43.93, 51.28, 67.60, 70.77, 104.31, 115.26, 119.00, 133.93, 161.93 md.

b) 4-[3-[etil[3-(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 sumaišomi 50 ml izopropanolio ir per naktį virinami su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys nufiltruojamas ir nugarinamas. Tėpulingi likučiai atskiriami ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu.

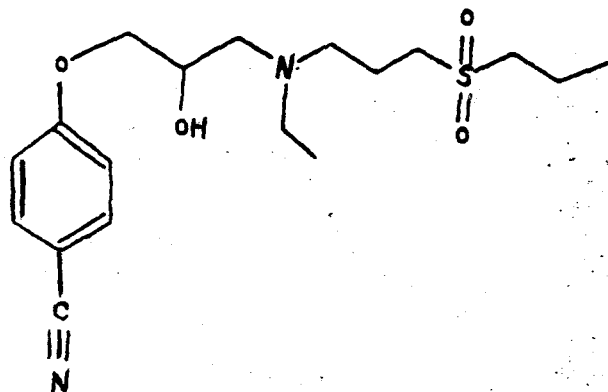
Pavyzdys 2. 4-[3-[etil 3-(propilsulfinil)propil]amin]-2-hidroksipropoksi-benzonitrilas



2,45 g 4-[3-[etil 3-propiltio)propil]amin-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo ir 1,4 g p- toluolsulfurūgšties sumaišoma 50 ml etanolio. Mišinys ataušinamas iki -10°C temperatūros ir nedidelėmis dalimis įpilama 1,7 g m-chlorperbenzoinės rūgšties. Mišinys 0,5 valandos maišomas -10°C temperatūroje, 1 valandą kambario temperatūroje ir nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos dichlormetane ir plaunamos trimis dalimis natrio karbonato, du kartus vandeniu, o po to džiovinamos virš natrio sulfato, filtruojamas ir nugarinamas. Nuosėdos -2,3 g geltono tepalo išvalomos ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 1,4 g numatyto gauti 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, 66,08, 70,41, 70,49, 103,76, 115,09, 118,83, 133,62, 16,68 m.d.

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



7,3 g 4-[3-[etil 3-(propiltio)propil]amin]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo sumaišoma su 4,2 g p-toluolsulfurūgšties 75 ml etanolio. Į šį mišinį nedidelėmis dalimis įpilama 10,1 g m-chlorperbenzoinės rūgšties. Šio pylimo metu temperatūrai leidžiama pakilti iki 45°C . Mišinys tris valandas maišomas kambario temperatūroje. Reakcijai pasibaigus, tirpiklis nugarinamas, nuosėdos ištirpinamos dichlormetane, tris kartus plaunamas natrio karbonatu ir vieną kartą vandeniu. Organinis sluoksnis nugarinamas, nuosėdos ištirpinamos 2-M druskos rūgštyje ir tris kartus plaunamos eteriu.

Vandeningas sluoksnis pašarminamas 1-M natrio hidroksido tirpalu ir ekst-

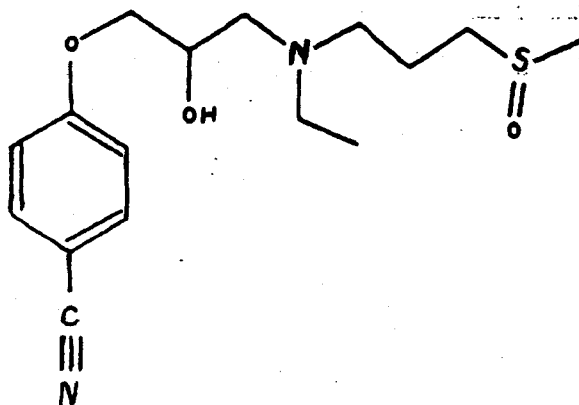
raguojamas dichlormetanu.

Organinis tirpalas džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir nu-
garinamas. Nevalytas produktas išvalomas ant kolonėlės atliekamos chromatogra-
fijos būdu.

Išeiga: 3,2 g numatyto gauti junginio.

BMR: ^{13}C CDCl_3 : 11,41, 12,88, 15,64, 15,67, 47,44, 50,15, 51,88, 54,68,
56,04, 66,19, 70,45, 104,0, 115,2, 118,94, 133,79, 161,91 md.

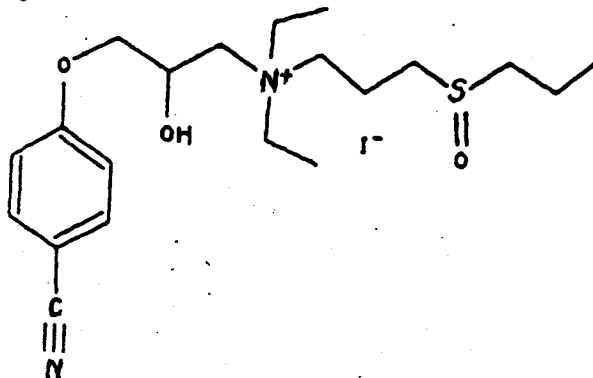
Pavyzdys 4. 4-[3-[etil[3-metilsulfinil)propil] amin]-2-hidroksipropoksi]-
benzonitrilas.



Numatytas junginys gaunamas analogiškai pavyzdžiuose 1 ir 2 aprašytiems
būdams.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 11,16, 11,27, 20,18, 20,31, 38,39, 38,50, 47,40, 51,87,
52,11, 52,17, 52,35, 56,02, 66,09, 70,37, 70,44, 103,68, 115,05, 118,79,
133,58, 161,83 md.

Pavyzdys 5. 3-(4-cianofenoksi)-N,N-dietil-2-hidroksi-N-[propilsulfinil)]-
propil]-1-propanamino jodidas.

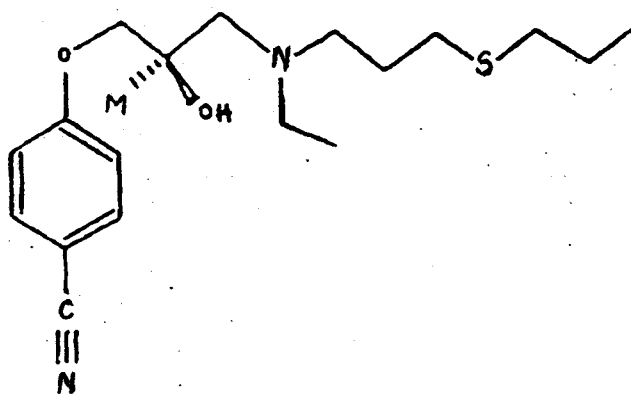


5,0 g 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amin-2-hidroksipropoksi]-ben-
zonitrilo ir 2,4 g etilojodido ištirpinama 50 ml acetonitrilo ir virinama su

grįžtamam šaldytuvui 5 valandas. Papildomai įdedama kita - 2,4 g etilo jodido dalis, kuri virinama su grįžtamam šaldytuvui per naktį. Tirpalas nugarinamas ir likusioji tepalo dalis - 6,6 g atskiriama ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 4,0 g numatyto gauti 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 md.

Pavyzdys 6. 4-[3-etil[3-propiltio)propil]amin]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.



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

4-hidroksibenzonitrilo (55 g) tirpalas metanolyje (100 ml) veikiamas kalio hidroksido (29 g) tirpalu vandenyje (30 ml) ir nugarinamas sumažinto slėgio sąlygose. Likusioji kalio druska ištirpinama sausame dimetilformamide (75 ml) ir papildomai dedama 82,2 g (4R)-2,2-dimetil-4-metansulfonil-oksimeetil-1,3-dioksolano. Mišinys 20 valandų virinamas maišant 110°C temperatūroje. Leidus atvėsti, mišinys paskirstomas į eterį ir vandenį. Vandeninį fazę tris kartus ekstraguojama eteriu. Jungtinės eterio fazės tris kartus plaunamas 10% vandeniniu kalio hidroksido tirpalu ir du kartus vandeniu, džiovinamas virš bevandenio natrio sulfato ir nugarinamas.

Išeiga: 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 md.

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

77 g (4S)-2,2-dimetil-4-(4-cianofenoksi)metil-1,3-dioksolano ištirpina-

mi metanolyje (200 ml) ir vandenyje (75 ml). Į šį mišinį pilama koncentruotos druskos rūgšties (0,5 ml). Mišinys laikomas per naktį 50°C temperatūroje. Sumažinto slėgio sąlygose atliekamas nugarinimas. Perkristalinus iš vandens, baltų plokštelių pavidalu gaunama 46 g norimo junginio. Lyd.taškas: 63-65°C.

BMR: ^{13}C CD₃OD; 63,90, 70,72, 71,44, 104,70, 116,56, 120,07, 135,09, 163,86 md.

c) (2S)-1-(4-cianofenoksi)-3-metansulfoniloksiopropan-2-olis.

57,2 g (2R)-3-(4-cianofenoksi)-propan-1,2 diolo ištirpinama sausame piridine ir lašinant veikiama metansulfonilchloridu (20,7 ml) -10°C temperatūroje. Reakcijos mišinys laikomas per naktį 5°C temperatūroje, nugarinamas sumažinto slėgio sąlygose ir užpilamas ant ledo ir 2M druskos rūgšties. Kietos nuosėdos tris kartus perkristalinamos iš metanolio ir gaunama 12,3 g norimo junginio, kurio lyd.taškas yra 119-121°C, $[\alpha]_D^{20} +9,7^\circ$ (C 1,0 CH₃OH).

BMR: ^{13}C CDOD; 37,26, 68,77, 69,92, 71,76, 105,19, 116,65, 119,99, 135,19, 163,55 m.d.

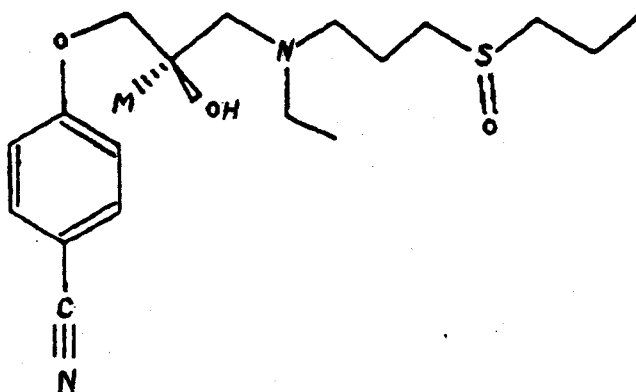
d) 4-[3-[etil 3-(propiltiopropil)amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas.

11,7 g (2S)-1-(4-cianofenoksi)-3-metansulfoniloksiopropan-2-olio maišoma ir virinama su grįžtamu šaldytuvu per naktį ^{su}etil-(3-propiltio)propilaminu (13,9 g), kalio karbonatu (12,6 g) ir acetonitrilu (100 ml). Nufiltravus ir nugarinus, gaunama 21,5 g nevalyto produkto, kuris padalijamas į eterį ir 2M druskos rūgštį. Vandeninis sluoksnis tris kartus ekstraguojamas dichlormetanu, kuriame jis buvo kaip jonų pora. Nugarinus ir paskirsčius į eterį ir 1M natrio hidroksidą, eterio sluoksnyje gaunama laisva bazė.

Ant silikagelio kolonėlės atliekama chromatografija, panaudojant santykiu 5:95 paruoštą metanolio-dichlormetano mišinį, atliekantį judrios fazės funkciją, duoda bespalvio tepalo pavidalo norimą junginį, $[\alpha]_D^{20} - 24,2^\circ$ (C 1,0, CH₃OH).

BMR: ^{13}C CDCL₃; 11,53, 13,32, 22,76, 26,92, 29,71, 34,20, 47,56, 52,38, 56,209 65,82, 70,53, 103,97, 115,17, 118,95, 133,98, 161,95 m.d.

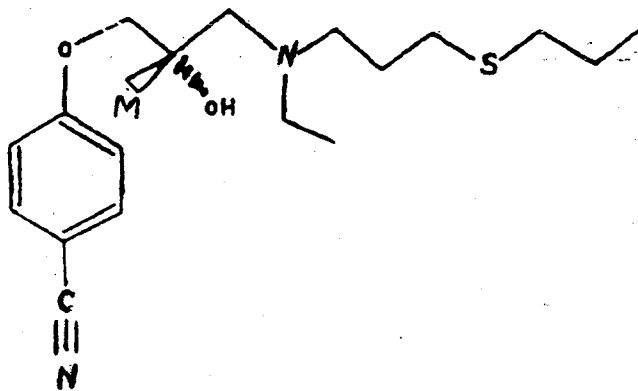
Pavyzdys 7. 4-3-etil 3-(propilsulfinil)propil amino-2(R)-hidroksipropoksi)-benzonitrilas.



4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino -2(R)hidroksipropoksi benzonitrilo oksidinimas su chlorperbenzoine rūgštimi atliekamas taip, kaip buvo nurodyta pavyzdyje 2, kalbant apie racematą $[\alpha]_D^{20} - 18,6^\circ$ (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, 50,912, 52,30, 52,57, 54,53, 54,86, 56,31, 66,13, 70,52, 70,60, 104,08, 115,24, 119,02, 133,85, 162,0 m.d.

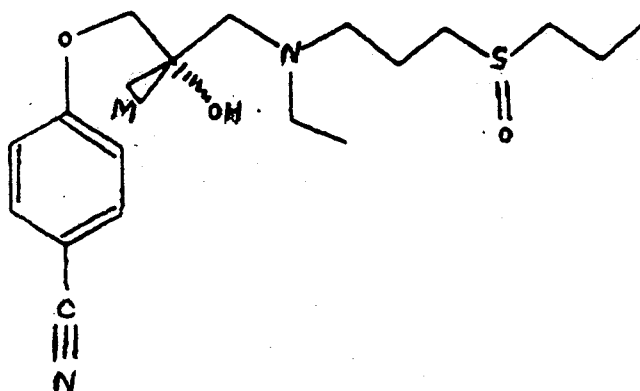
Pavyzdys 8. 4-[3-etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-(S)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.



Norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 6 būdu. $[\alpha]_D^{20} + 24,0^\circ$ (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 m.d.

Pavyzdys 9. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino -2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.

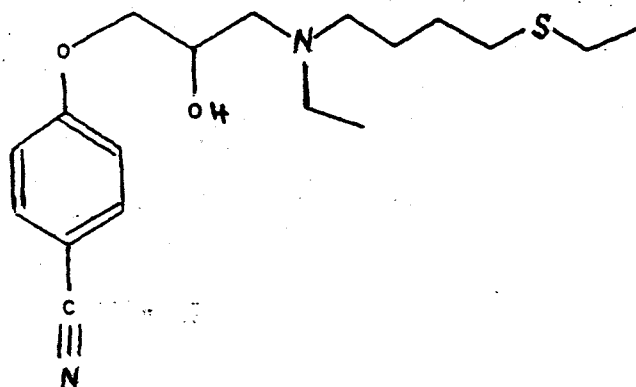


Norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdžiuose 7 ir 2 būdu.

$[\alpha]_D^{20} +18,0^\circ$ (C 1,0 CH₃OH).

BMR: ¹³C CDCl₃; 11,31, 11,43, 13,26, 16,18, 20,41, 20,57, 47,53, 47,58, 49,8, 50,08, 52,08, 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 m.d.

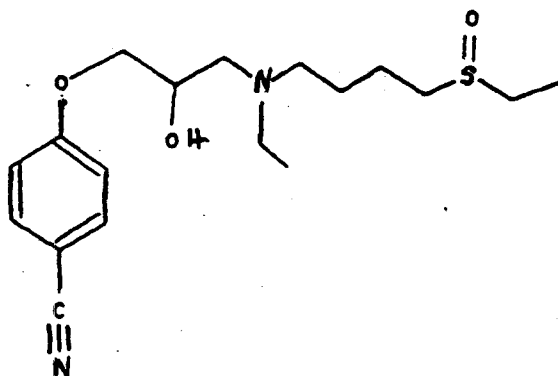
Pavyzdys 10. 4-[3-[etil[4-(etiltio)butil] amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas.



2 g etil-[4-(etiltio)butil] amino ir 2,17 g 4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrilo sumaišomi 25 ml izopropanolio ir virinami su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Mišinys nugarinamas ir pasilikęs tepalas ištirpinamas 2M HCl. Šis rūgštinis vandens sluoksnis plaunamas trimis etilo porcijomis, o po to gautojo produkto HCl druska trimis dichlormetano porcijomis ekstraguojama kaip jonų pora. Organinis sluoksnis, kuriame yra ši jonų pora, pašarminamas 2M NaOH. Organinis sluoksnis, kuriame dabar jau yra bazės pavidalo produktas, džiovinamas virš natrio sulfato, nugarinamas ir išvalomas ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 3,7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 11,67, 14,65, 25,81, 26,31, 27,18, 31,40, 47,57, 53,18, 56,08, 65,69, 70,64, 104,03, 115,20, 118,97, 133,79, 162,01 m.d.

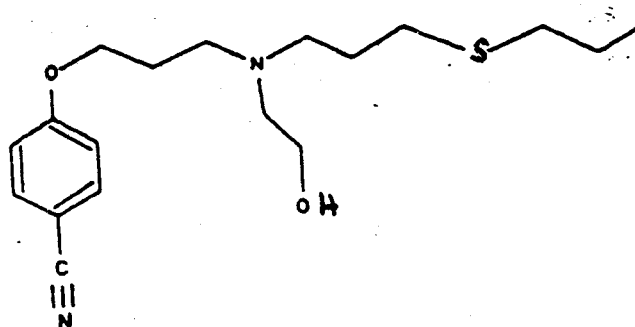
Pavyzdys 11. 4-[3-[etil[4-(etilsulfinil)butil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.



1,68 g 4-[3-[etil[4-(etiltio)butil]amino-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo oksidinama 1,1 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogišku aprašytam pavyzdyje 2 būdu. Išeiga: 0,7 g norimo gauti 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 m.d.

Pavyzdys 12. 4-[3-(2-hidroksirtil)]3-(propiltio)propil]amino] propoksi]-benzonitrilas.



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

3-brompropoksibenzonitrilo (10 g) ir etanolamino (10 g) tirpalas 2-propa-nolyje virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas. Pastovėjęs per naktį, tirpik-lis nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos vandeniniame HCl (2M) tirpale ir plauna-mos dietilo eteriu. Rūgštinis vandeninis sluoksnis pašarminamas 10 M natrio hid-roksido tirpalu. Po ekstragavimo metileno chloridu ir tirpiklio nugarinimo gau-nama nevalyta medžiaga (7,2 g). Po perkristalinimo iš diizopropilo eterio gau-

nama 7,0 g norimo junginio. Lyd.taškas - 88°C.

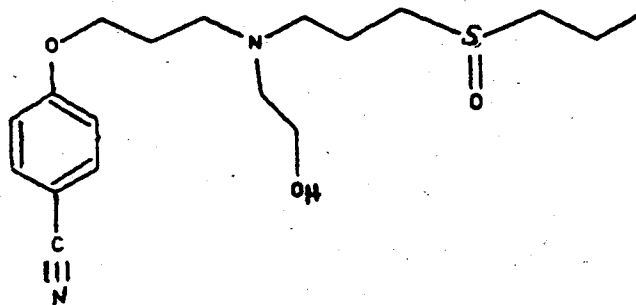
BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 29,15, 46,04, 51,09, 60,49, 66,38, 103,55, 115,02, 119,01, 133,74, 162,04 m.d.

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

4-[3-[(2-hidroksietil)amino] propoksi] benzonitrilo (3 g), 1-brom-3-(propiltio)propano (2,7 g) ir kalio karbonato mišinys 2-propanolyje (50 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 28 valandas. Tirpiklis nugarinamas, o nuosėdos ištirpinamos vandeniniame HCl (2M) tirpale ir ekstraguojamas dietilo eteriu. Vandenis sluoksnis pašarminamas natrio hidroksidu (10 M) ir ekstraguojamas metileno chloridu, o po to džiovinamas virš natrio sulfato. Tirpiklį nugarinus, lieka nevalytos nuosėdos, kurios išvalomos ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 2,6 g tepalo pavidalo norimo junginio.

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 m.d.

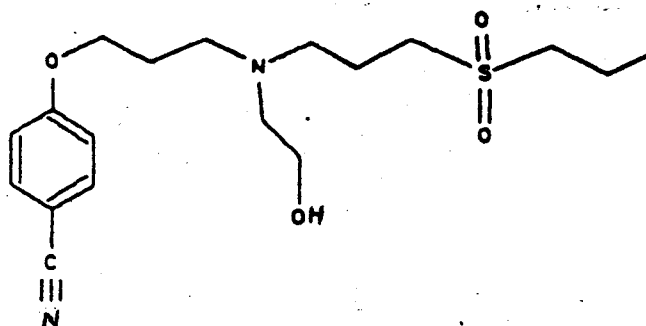
Pavyzdys 13. 4-[3-(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil] amino] propoksi]-benzonitrilas.



4 g 4-[3-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil] amino] propoksi]-benzonitrilo oksidinama m-chlorperbenzoine rūgštimi (2,1 g) analogišku pavyzdyje 2 nurodytu būdu. Po ant kolonėlės atliekamos chromatografijos gaunama 2,5 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 m.d.

Pavyzdys 14. 4-[3-[2-hidroksietil][3-propilsulfonil)propil] amino]propoksi]-benzonitrilas.

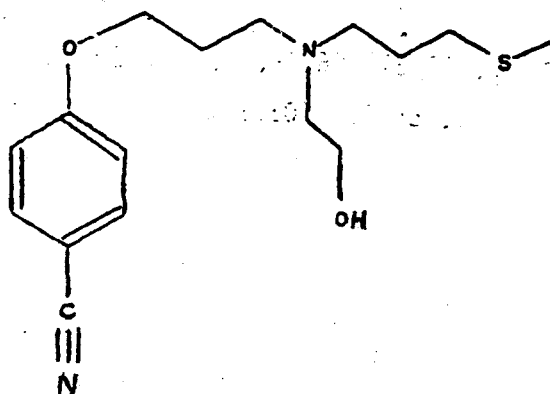


4-[3-[(2--hidroksietil)amino]propoksi]-benzonitrilo (1,3 g), 1-brom-3-(propilsolfonil) propano (1,3 g) ir kalio karbonato (1,6 g) mišinys acetonitrile virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Apdorojama įprastiniais būdais, tame tarpe ir ant kolonėlės atliekama chromatografija.

Išga: 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 m.d.

Pavyzdys 15. 4-[3-[(2-hidroksietil)[3-(metiltio)propil] amino]propoksi]-benzonitrilas.

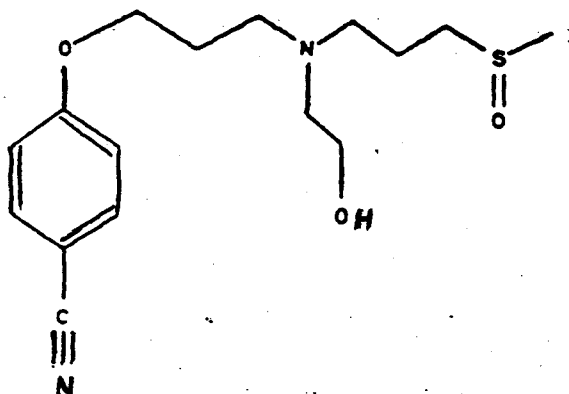


3 g 4-[3-[(2-hidroksietil)amino]-propoksi]-benzonitrilo, 2,2 g 1-brom-3-(metiltio)propano ir 3,7 g kalio karbonato sumaišomi 50 ml izopropanolio ir virinami per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Šis rūgštingas vandeninis sluoksnis du kartus plaunamas eteriu, pašarminamas 10 M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas trimis porcijomis dichlormetano. Jungtiniai organiniai sluoksniai džiovinami virš natrio sulfato ir nugarinami. Likęs tepalas valomas ant kolonėlės atlieka-

mos chromatografijos būdu. Išeiga: 1,2 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 m.d.

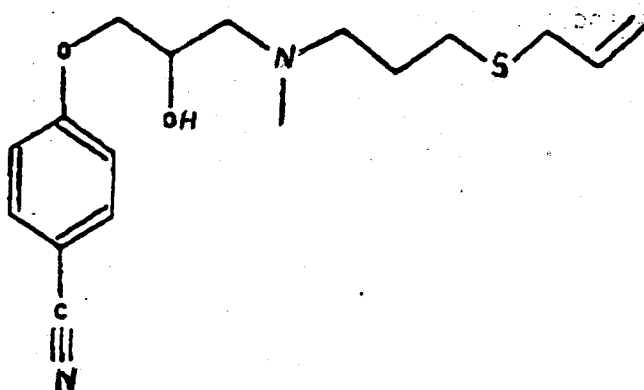
Pavyzdys 16. 4-[3-[(2-hidroksietil)[3-(metilsulfinil)propil]amino]propoksi]-benzonitrilas.



1,1 g 4-[3-[(2-hidroksietil)[3-(metiltio)propil]amino]propoksi]-benzonitrilo oksidinama 0,87 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogišku pavyzdyje 2 aprašytam būdu. Išeiga: 0,7 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 20,42, 26,48, 38,56, 50,28, 52,09, 52,74, 55,75, 58,94, 66,08, 103,57, 115,03, 118,98, 133,77, 161,98 m.d.

Pavyzdys 17. 4-[3-(metil[3-(2-propenil-1-tio)propil]amino)-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.



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

Norimas junginys gaunama analogišku pavyzdyje 1a aprašytam būdu. Lyd.taškas 100-102°C.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 36,18, 53,82, 67,59, 70,88, 103,97, 115,13, 118,92, 133,79, 169,88.

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

Išmaišytas 2-propen-1-tiolo (6,8 g, 92 mmol), 1-brom-3-chloroprano (14,5 g 92 mmol) ir kalio karbonato mišinys acetonitrile (50 ml) 5 minutes šildomas 80°C temperatūroje. Nufiltravus ir nugarinus, gaunamos tepalingos nuosėdos. Prie 10 mm Hg slėgio atliekamas distiliavimas prie 65°C duoda frakciją. Išeiga: 7 g (51 %) bespalvio tepalo.

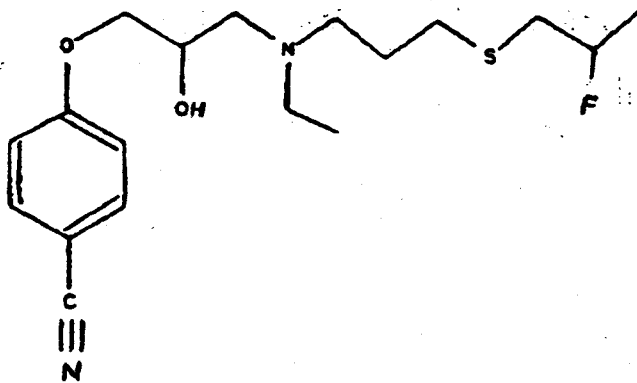
BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 77,33, 31,74, 34,45, 43,23, 116,76, 134,03.

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

Išmaišytas 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) mišinys acetonitrile 24 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po filtravimo bei tirpiklio nugarinimo lieka nuosėdos, kurios išvalomos momentinės chromatografijos būdu (SiO_2 ; CH_2Cl_2 ; CH_3OH (9:1)). Išeiga: 5 g bespalvio tepalo (78 %).

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.

Pavyzdys 18. 4-[3-[etil 3-(2-fluoropropil)tio]propil] amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas.

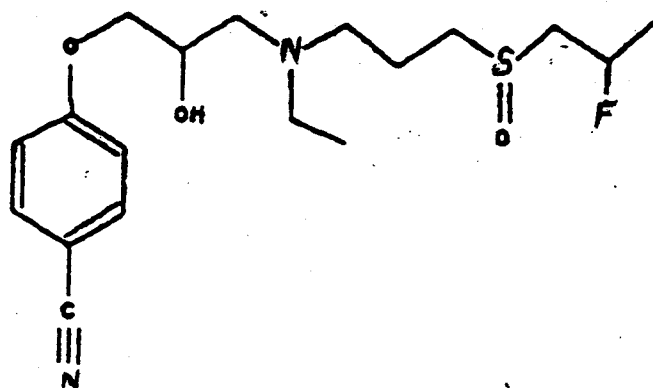


1-hidroksi-3-[(2-fluoropropil)tio]-propano (5,5 g, 36,1 mmol), gauto ip-

rastiniais būdais iš 1-hidroksi-3-tiopropano ir 1-brom-2-fluoropropano tirpalas sumaišomas su trietilaminu (3,9 g, 39,7 mmol) metileno chloride, po to maišomas iš ataušinamas iki 0°C. 20 minučių laikotarpiu dar įpilama metansulfonilchlorido (4,1 g, 36,1 mmol). Tirpalas filtruojamas ir du kartus plaunamas natrio bikarbonatu ir vandeniu. Išeiga - 8,2 g. Mezilatas ištirpinamas acetonitrile (100 ml) ir dar įpilama 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo (8,7 g, 39,4 mmol). Tirpalas per naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas nugarinamas, o liekanos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 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.

Pavyzdys 19. 4-[3-[etil[3-[(2-fluoropropil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.

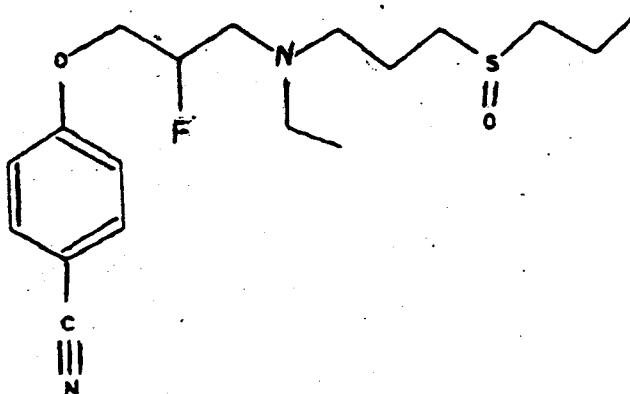


4-[3-[etil[3-(2-fluoropropil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo (5,1 g, 14,4 mmol) ir toluol-4-sulforūgšties (2,73 g, 14,4 mmol) tirpalas etanolyje (100 ml) maišomas ir atšaldomas iki -15°C. Į šį mišinį įpilama 3-chlorperbenzoinės rūgšties (4,5 g, 14,4 mmol) tirpalo etanolyje (10 ml). Tirpalas 3 valandas maišomas kambario temperatūroje. Įpylus kieto kalcio hidroksido (2,66 g, 36 mmol) suspensija maišoma 15 valandų. Suspensiją nufiltravus ir nugarinus, lieka tepalingos nuosėdos. Jos ištirpinamos 2 M druskos rūgštyje ir plaunamos dietilo eteriu. Rūgštinis tirpalas veikiamas 2 M natrio hidroksido iki pH=12 ir ekstraguojamas metileno chloridu. Išdžiovinamas virš natrio sulfato ir, nugarinus iki sausumo, gaunamos tepalingos nuosėdos, kurios išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 3,2 g norimo

junginio.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 11,07, 11,09, 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, 70,00, 70,44, 83,48, 83,67, 84,83, 85,01, 103,76, 115,09, 119,84, 136,48, 161,86.

Pavyzdys 20. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-fluoropropoksi]-benzonitrilas.



Metileno chloride argono atmosferoje ištirpinamas dimetilamino sieros trifluoridas (2,3 g, 14,2 mmol). Tirpalas atšaldomas iki -70°C . Į šį tirpalą lašinama 4-[3-[etil-3(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo (5,0 g, 14,2 mmol) metileno chloride. Tirpalas pusę valandos maišomas -70°C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje, o po to veikiamas vandeniu (50 ml) su natrio hidroksidu, kad nusistovėtų $\text{pH}=11$. Susidarę sluoksniai atskiriami. Vandeninis sluoksnis ekstraguojamas metileno chloridu. Jungtinės organinės frakcijos plaunamos vandeniu ir džiovinamos virš natrio sulfato. Tepalingos nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 1,0 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 11,69, 13,31, 16,21, 20,45, 20,63, 22,21, 48,31, 49,85, 49,89, 52,96, 53,05, 53,65, 53,69, 53,82, 53,86, 54,49, 54,53, 68,25, 68,28, 68,44, 68,46, 89,63, 89,70, 91,03, 91,10, 104,52, 115,08, 115,25, 118,88, 133,87, 133,94, 161,61.

Pavyzdys 21. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas, adityvi druskos rūgšties druska.

I 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilo (1,06 g) tirpalą metileno chloride (3 ml) pilama prisotinto vandenilio chlorido dietilo eteryje (3 ml) tirpalo, o po to dar ir dietilo eterio (7 ml). Nuo susidariusių nuosėdų nupilamas tirpiklis. Nuosėdos plaunamos dietilo eteriu (3x10 ml) ir džiovinamos aukšto vakuumo sąlygose. Išeiga: 1,1 g tepalo.

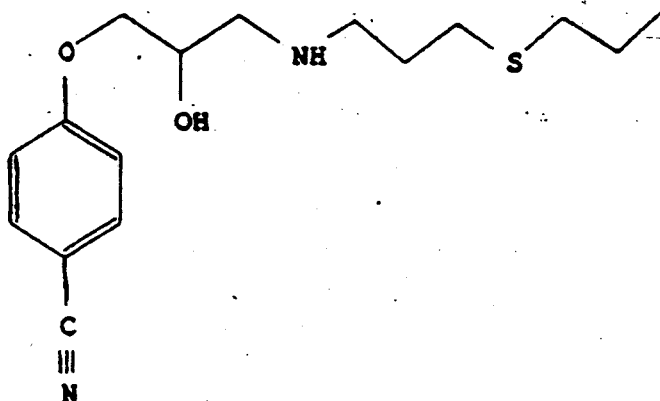
BMR: ^{13}C D_2O , dioksano atžvilgiu (67,4 m.d.). 8,74; 9,17, 13,29, 16,67, 18,23, 18,37, 18,47, 48,01, 49,23, 49,35, 50,96, 51,10, 51,73, 53,32, 53,66, 55,30, 64,77, 64,94, 70,45, 104,01, 116,36, 120,90, 135,36, 162,58 m.d.

Pavyzdys 22. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas, adityvi rūgšties druska su bifenil-2,2-diil vandenilio fosfatu.

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas (0,35 g) ir bifenil-2,2-diil vandenilio fosfatas (0,25 g) ištirpinami metileno chloride (2 ml). Įpylus diizopropilo eterio, susidaro bespalvės nuosėdos. Tirpiklis nupilamas ir kietos nuosėdos plaunamos dietilo eteriu. Išeiga: 0,54 g (90°) bespalvių kristalų. Lyd.taškas -147°C .

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 8,68, 13,25, 16,23, 18,14, 48,38, 48,47, 49,44, 52,50, 54,49, 54,57, 56,14, 64,36, 69,96, 104,63, 115,39, 118,93, 121,64, 124,95, 129,42, 129,71, 133,98, 149,89, 149,96, 161,40 m.d.

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

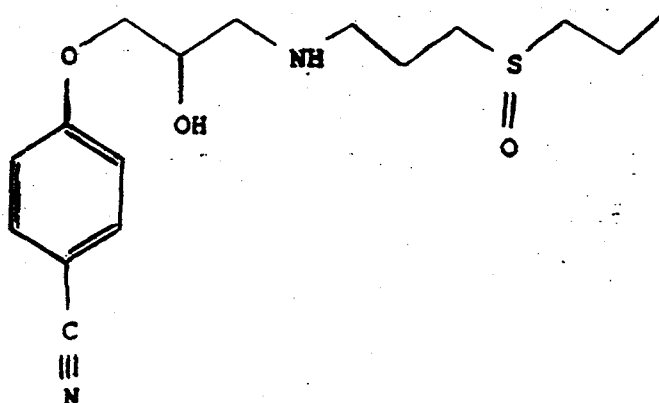


4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrilo (1,32 g, 7,5 mmol) ir 3-propiltio-1-propilamino (1 g, 7,5 mmol) tirpalas acetonitrile (10 ml) virinamas per naktį su

grįžtamam šaldytuvui. Tirpalas nugarinamas, o nuosėdos ištirpinamos 2 M druskos rūgštyje. Rūgštinis tirpalas plaunamas dietilo eteriu, pašarminamas 10 M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas metileno chloridu. Tirpiklis nugarinamas. Nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 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, 104,00, 115,15, 118,87, 133,78, 161,82.

Pavyzdys 24. 4-[2-hidroksi-3-[propilsulfinil)propil] amino]propoksi]-benzonitrilas.



4-[2-hidroksi-3-[3(propiltio)propil] amino]propoksi]-benzonitrilo (0,9g, 2,91 mmol) ir toluol-4-sulforūgšties (0,55 g, 2,91 mmol) tirpalas etanolyje (20 ml) maišomas ir atšaldomas iki -15°C . Į šį tirpalą 10 minučių laikotarpiu pilama 3-chlorperbenzoinės rūgšties (0,61 g, 2,91 mmol) tirpalo etanolyje. Mišinys maišomas -10°C temperatūroje pusę valandos ir 3 valandas kambario temperatūroje. Įpylus kieto kalcio hidroksido (0,54 g, 7,27 mmol), suspensija maišoma 10 minučių filtruojama ir nugarinama. Išeiga: 0,9 g bespalvio kristalų pavidalo norimo junginio, lyd.taškas $-76-77^{\circ}\text{C}$.

BMR: ^{13}C CDCl_3 ; 13,42, 16,34, 23,44, 44,38, 48,15, 50,19, 51,56, 54,69, 68,68, 70,73, 104,32, 115,34, 119,077, 133,99, 162,01.

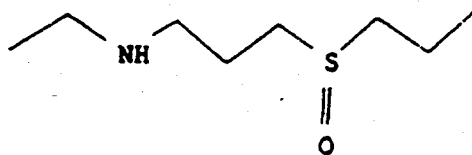
Pavyzdys 25. N-etil-N (3-propiltio)propil aminos.



Į 1-propantiolo (228,5 g, 3 mol) ir natrio hidroksido (0,2 g) tirpalą įpylus akrilonitrilo (167,1 g, 3,15 mol), reakcijos mišinys maišomas per naktį. Įpilama vandens (100 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas ir džiovinamas virš natrio sulfato. Nugarinus gaunama 398 g 3-propiltio-propionitrilo. 3-propiltio-propionitrilo (194 g, 1,5 mol) tirpalas eteriye (100 ml) pilamas į ličio aliuminio hidrido (60 g, 1,5 mol) suspensiją eteriye. Apdirbus įprastu būdu, gaunama 158 g 3-propiltio-propilamino. Visas 3-propiltio-propilaminas sumaišomas su acto anhidridu (104 ml, 1,1 mol). Maišoma 1 valandą. Įpilama vandens (300 ml). Atlikus ekstragavimą metileno chloridu, po kurio seka džiovinimas virš natrio sulfato bei nugarinimas, gaunama 161 g 3-propiltio-propilacetamido. 3-propiltio-propilacetamidas (133 g, 1 mol) pilamas į ličio aliuminio hidrido suspensiją eteriye. Po įprastinio apdirbimo ir distiliavimo (100°C/12 mm Hg) gaunama 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.

Pavyzdys 26. N-etil-N[(3-propilsulfinil)-propil]aminas.



Etil-(3-propiltio)-propilamino (1,61 g, 10 mmol) tirpalas oksidinamas 3-chlorperbenzoine rūgštimi (2,1 g, 10 mmol) analogišku pavyzdyje 2 aprašytam būdu. Po perkristalinimo iš etilo acetato kaip hidrochloridas gaunamas norimas junginys. 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.

Pavyzdys 27. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.

4-(oksiramilmetoksi)-benzonitrilo (0,2 g, 1,13 mmol) ir etil-(3-propilsulfinil)-propilamino (0,2 g, 1,13 mmol) mišinys acetonitrile (8 ml) per naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis nugarinamas, o nuosėdos ištirpinamos druskos rūgštyje. Toliau plaunama eteriu, pašarminama natrio hidroksidu ir ekstraguojama metileno chloridu. Išeiga: 0,33 g norimo junginio.

BMR: ^{13}C CDCL₃; 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.

Farmacinių sąstatų pavyzdys

Sekantys pavyzdžiai nušviečia šį išradimą atitinkančių farmacinių sąstatų gavimą. Terminas "aktyvioji medžiaga" reiškia šį išradimą atitinkantį junginį arba jo druską.

Receptūra A. Minkšto želatino kapsulės.

500 g aktyviosios medžiagos sumaišoma su 500 g kukurūzų aliejaus. Gautuoju mišiniu užpildomos minkšto želatino kapsulės, kurių kiekvienoje yra 100 mg mišinio (t.y., 50 mg aktyviosios medžiagos).

Receptūra B. Minkšto želatino kapsulės.

500 g aktyviosios medžiagos sumaišoma su 750 g riešutų aliejaus. Gautuoju mišiniu užpildomos minkšto želatino kapsulės. Kiekvienoje kapsulėje yra 125 g mišinio (t.y., 50 mg aktyviosios medžiagos).

Receptūra C. Tabletės

500 g aktyviosios medžiagos sumaišoma su 200 g silicio rūgšties, žymimos prekių ženklu Aerosil. Įmaišoma 450 g bulvių krakmolo ir 500 g laktozės. Mišinys sudrėkinamas krakmolo pasta, kuri paruošiama iš 50 g bulvių krakmolo ir distiliuoto vandens. Tada atliekamas mišinio granuliavimas pro sietą. Granuliatas džiovinamas ir siojamas. Tada į jį įmaišoma 20 g magnio stearato. Galiausiai iš mišinio presuojamos tabletės, kurių kiekviena sveria 172 mg.

Receptūra D. Tabletės, išskiriančios dujas burbulėliais.

100 g aktyviosios medžiagos, 140 g susmulkintos citrinos rūgšties, 100 g susmulkinto natrio vandenilio karbonato bei suteikiančios skonį medžiagos sumaišomos ir iš gautojo mišinio presuojamos tabletės, kurių kiekviena turi po 100 mg

aktyviosios medžiagos.

Receptūra E. Uždelsto išsiskyrimo tabletės.

200 g aktyviosios medžiagos sulydoma kartu su 50 g stearino rūgšties ir 50 g karnaubo vaško. Šis taip paruoštas mišinys atšaldomas ir susmulkinamas į dalelytes, kurių skersmuo neviršija 1 mm. Toks mišinys sumaišomas su 5 g magnio stearato. Iš jo presuojamos tabletės, kurių kiekviena sveria 305 mg. Kiekvienoje tokioje tabletėje yra po 200 mg aktyviosios medžiagos.

Receptūra F. Tirpalas injekcijoms.

Aktyvioji medžiaga	3,0 mg
Natrio piro-sulfitas	0,5 mg
Dinatrio edetatas	0,1 mg
Natrio chloridas	8,5 mg
Sterilus vanduo injekcijoms iki	1,0 ml

Receptūra G. Kieto želatino kapsulės

10 g aktyviosios medžiagos sumaišoma su 400 g laktozės ir galiausiai įdedama 2 g magnio stearato. Šio mišinio pripildomos kieto želatino kapsulės, kurių kiekvienoje yra po 206 mg mišinio (t.y., 5 mg aktyviosios medžiagos).

Receptūra H. Tabletės.

50 g aktyviosios medžiagos sumaišoma su 1500 g laktozės, 200 g mikrokristalinės celiuliozės ir 10 g magnio stearato. Galiausiai iš šio mišinio presuojamos po 5 mg aktyviosios medžiagos turinčios tabletės, kurių šerdys sveria po 176 mg.

Farmakologija

Teigiama, kad vaistinės medžiagos, sulėtinančios repoliarizacijos procesą ir tuo pačiu pailginančios laiką, per kurį širdis negali atsiliiepti į naujus stimulus (taip vadinamas taktiško nejautrumo laikotarpis), sukelia priskiriamus klasei III priešaritminius veiksmus (Vaughan Williams, 1970, 1984). Tokį efektą galima užfiksuoti kaip miokardialinių ląstelių veiksmingumo galimybių pratę-

simą. Ji galima tiesiogiai išmatuoti pagal užfiksuotas transmembranines galimybes arba netiesiogiai pagal monofazinio veikimo galimybes. Ši išradimą atitintys junginiai buvo tiriami pastaruoju būdu.

Jūrų kiaulyčių patinėliai anestezuojami barbituratu ir vėdinami kabbario oru, kartu kontroliuojant dujų kiekį kraujuje. Širdis atidengiama torakotomijos būdu ir nupjaunami klaidžiojantys nervai. Per ant odos uždėtus elektrodus užrašoma standartinė elektrokardiograma. Vienfazis potencialus veikimas (VPV) registruojamas pagal epikardialinį širdies skilvelių paviršių, paprastai pagal kairiojo skilvelio, panaudojant specialios konstrukcijos bipoliarinį elektrodą, kuris atsargiai prispaudžiamas prie epikardialinio paviršiaus arba pritvirtinamas įsiurbimo slėgio dėka. Taip pat padaroma ir vietinė kardiograma. Ji daroma tame plote, kuriame yra VPV elektrodas (tarp periferinio elektrodo ir signalo, gaunamo iš odoje esančių elektrodų). Arterinis kraujo spaudimas fiksuojamas arteriniu kateteriu vienoje iš klubo arterijų. Barbituratas ir bandomosios medžiagos įvedamos per veną. Kadangi širdies ląstelių depoliarizacijos trukmė (VPV trukmė) priklauso nuo dažnumo, vaistų efektyvumo įvertinimas turi būti atliekamas prie pastovaus dažnumo. Tuo tikslu prie kairiojo prieširdžio pritaikomas užduodantysis elektrodas, o elektrinis širdies stimuliavimas gali būti atliekamas pastoviu dažnumu, nežymiai viršijančiu normalų sinusinio mazgo dažnumą.

Pirminei atrankai imama potenciali monofazinio veikimo potencialo trukmė, esant 75 % repoliarizacijai.

Visų eksperimentų metu taikoma β -adrenoreceptorių blokada, tuo tikslu apdirbant 0,5 mg/kg propranololio.

Bandomosios medžiagos per 30 sekandžių įvedamos į veną vis didėjančiomis dozėmis lygiais iš anksto numatytais intervalais. Parodymai registruojami, laikantis tikslių nuo dozavimo priklausančių intervalų. Fiksavimui naudojamas tiek Mingograph tipo savirašis, tiek juosta. Jie naudojami vėlesnei signalų analizei atlikti, panaudojant specialiai paruoštą kompiuterinę programą. Reagavimo į dozę kreivės sudaromos skirtingiems kintamiesiems dydžiams. Dozė, sąlygojanti VPV padidėjimą 10 % ir 20 % apskaičiuojama interpoliacijos būdu. Dozė, sąlygo-

janti VPV padidėjimą 20 % (D_{20} VPV) yra naudojama kaip veikimo efektyvumo rodiklis.

- Atrinkti junginiai tiriami toliau, panaudojant anestezuotus ir turinčius sąmonę šunis, kuriuose įrengti prietaisai, taip pat registruojantys priešširdžio ir skilvelių nejautrumą.

Lentelė 1.

<u>Medžiaga pagal pvz.Nr.</u>	<u>D_{20} VPV</u>	<u>SNP</u>
Pav.1	6,7	nt
Pav.2	7,3	†
Pav.3	6,8	n.t.

D_{20} - VPV = - log dozės (molių/kg), sąlygojančios VPV pasikeitimą anestezuotose jūrų kiaulytėse (žr. atrankos būdą).

Skilvelių nejautrumo pasikeitimas (SNP) anestezuotose ir turinčiose sąmonę jūrų kiaulytėse, kai dozavimo lygis yra ekvivalentiškas D_{20} - VPV.

† = prailgintas

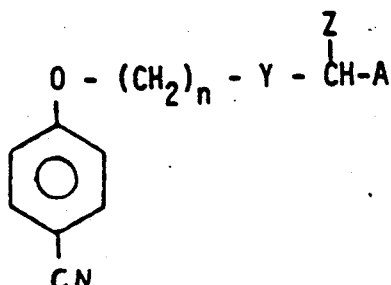
nt = netirta

Geriausias išradimo įgyvendinimo būdas

Šiuo metu geriausiu išradėjams žinomu išradimo įgyvendinimo būdu yra junginio 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)-propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo ir jo druskų, šio junginio gavimo būdų panaudojimas bei jo pritaikymas terapijoje.

APIBRĖŽTIS

1. Junginys, išreiškiamas formule I,



ir, atitinkamai, jo raceminis mišinys arba stereoizomerinis komponentas ir farmaciškai priimtinos jų druskos, kai šioje formulėje

n yra sveikasis skaičius 0, 1 arba 2,

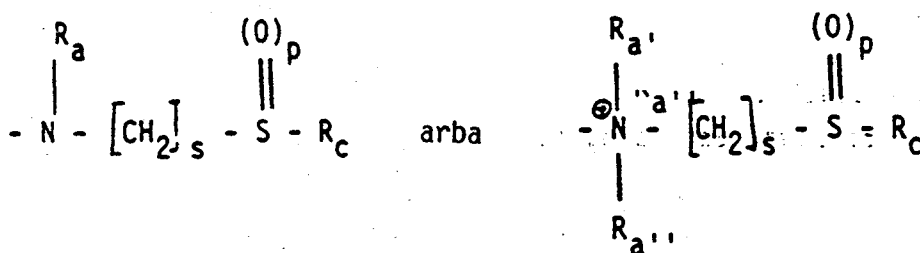
Y yra $[\text{CH}_2]_m$, CHOH , CHOCH_3 , CHNHR arba CF ,

m yra sveikasis skaičius 0 arba 1, ir

R yra vandenilis, metilas ar etilas,

Z yra vandenilis, soti arba nesoti, tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų,

A yra grupė,



kurioje R_a yra tiesios arba šakotos struktūros hidroksialkilas arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 5 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau fluoro atomų, R_c yra soti arba nesoti, tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo vieno iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų,

$\text{R}_{a'}$ yra tas pats kaip R_a ir nepriklauso nuo $\text{R}_{a''}$,

$\text{R}_{a''}$ yra tas pats kaip R_a ir nepriklauso nuo $\text{R}_{a'}$,

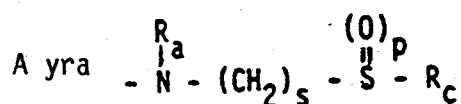
p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

s yra sveikas skaičius 2, 3, 4 arba 5.

- 2. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
n yra 1

Y yra CH-OH, CHF arba $(CH_2)_m$, kur $m=1$,

Z yra vandenilis,



R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CH_2OH , $CH_2CHOHCH_3$

R_c yra C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CHFCH_3 ,

s yra 3, 4.

3. Junginys pagal p.1 b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad p yra 1.

4. Junginys pagal p.3, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

Y yra CHOH, $(CH_2)_m$, kur $m=1$,

R_a yra C_2H_5 , CH_2CH_2OH ,

s yra 3

R_c yra C_3H_7 .

5. Junginys pagal p.4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

Y yra CHOH

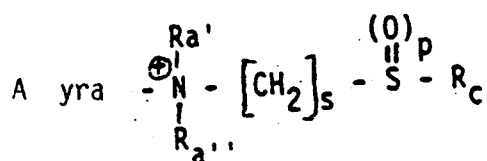
R_a yra C_2H_5 .

6. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

n yra 1

Y yra CHOH, CHF, $(CH_2)_m$, kur $M=1$

Z yra vandenilis,



kur R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 ,

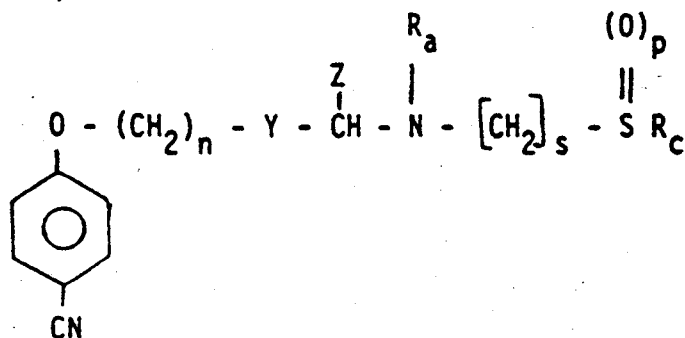
R_c yra C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CHFCH_3 .

s yra 3, 4.

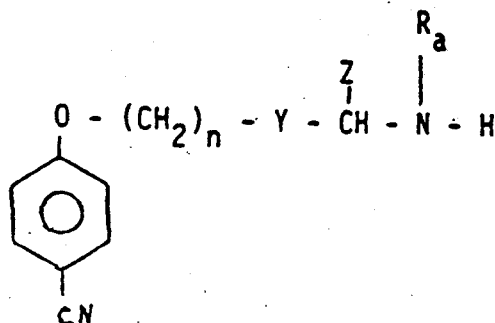
7. Junginys pagal p.1

- 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-dietyl-2-hidroksi-N-[3-(propil-sulfinil)propil]-1-propanamino 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-(propilsulfinil)propil] amino]-2(R)-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas
4-[3-[etil[3-(propiltio)propil] amino]-2(S)-hidroksi-propoksi]-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-[(hidroksietil) [3-(propilsulfonil)propil] amino]propoksi]-benzonitrilas
4-[3-[etil[3-[(2-fluoropropil)tio]propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
4-[3-[etil[3-[(2-fluoropropil)sulfinil]propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-fluoropropoksi-benzonitrilas
4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksipropoksi-benzonitrilas, adityvi druska su druskos rūgštimi
4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas, adityvi druska su bifetil-2,2'-diil vandenilio fosfatu.

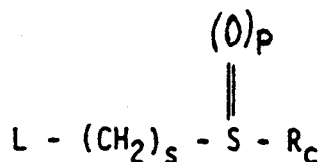
8. Junginio, išreiškiamo formule



kurioje n , Y , Z , R_a , s , p ir R_c turi p.1 nurodytas reikšmes arba jo farmaciškai priimtinos druskos ar stereoizomero gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdoma junginio, išreiškiamo formule



reakcija su junginiu, išreiškiamu formule

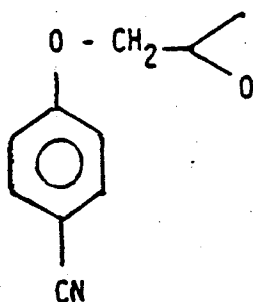


kur n , Y , Z , R_a , s , p ir R_c turi aukščiau nurodytas reikšmes, o L reiškia atskeliamąją grupę Br , Cl , I , meziloksi arba tosiloksi ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas jo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

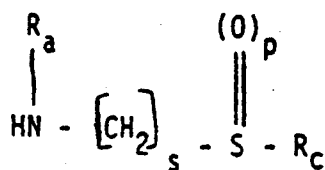
9. Junginio, išreiškiamo formule I pagal p.1, kurioje p yra 1 arba 2 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atliekamas oksidinimas junginio, išreiškiamo formule I pagal p.1, kai p yra 0 ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas jo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

10. Junginio, išreiškiamo formule I pagal p.1, kurioje $n=1$, $Y=\text{CHOH}$, $Z=\text{H}$, $p=1$ arba 2, R_a , R_c ir s turi punkte 1 nurodytas reikšmes gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdoma junginio, išreiškiamo formule

s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdoma junginio, išreiškiamo formule

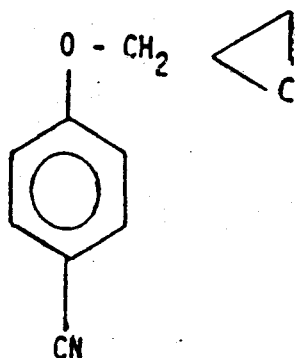


reakcija su junginiu, išreiškiamu formule,

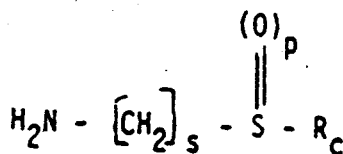


kur R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas jo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

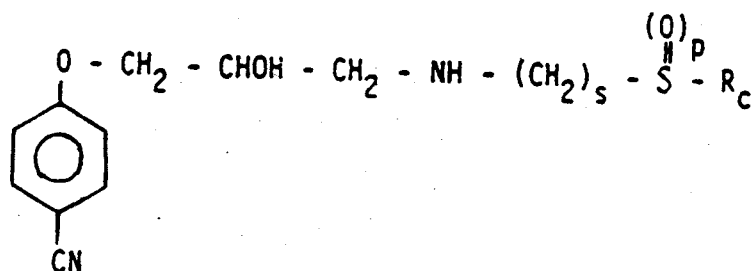
11. Junginio, išreiškiamo formule I pagal punktą 1, kurioje $n=1$, $Y=CHOH$, $Z=H$, $p=0, 1$ arba 2 , R_a , R_c ir s turi p.1 nurodytas reikšmes gavimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdoma junginio, išreiškiamo formule



reakcija su junginiu, išreiškiamu formule

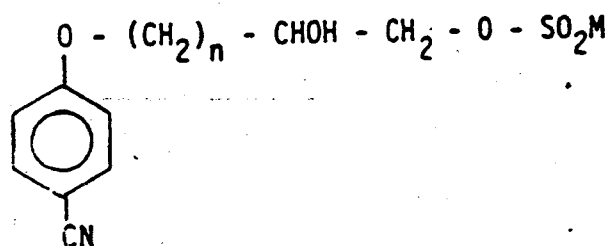


kurioje R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes, ir gaunamas junginys, išreiškiamas formule

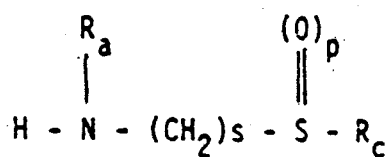


kuris po to alkilinamas ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas jo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

12. Junginio, išreiškiamo formule I pagal p.1, kurioje $Y=\text{CHOH}$, $Z=\text{H}$, R_a , R_c , n , s ir p turi p.1 nurodytas reikšmes gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdoma junginio, išreiškiamo formule



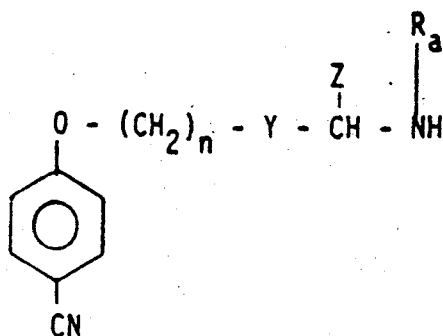
reakcija su junginiu, išreiškiamu formule



kur M yra metilo arba 4-metilfenilo radikalas, R_a , R_c , s ir p turi aukščiau nurodytą reikšmę ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas jo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

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

14. Junginys, išreiškiamas formule,



kurioje X yra 0, n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

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

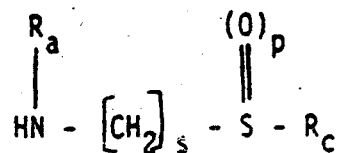
m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas ar etilas,

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti, tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų,

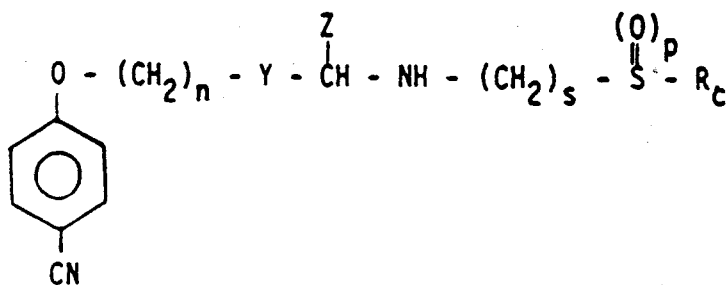
R_a yra tiesios ar šakotos struktūros hidroksialkilo arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų.

15. Junginys, išreiškiamas formule



kurioje R_a , R_c , s ir p turi p.1 nurodytas reikšmes.

16. Junginys, išreiškiamas formule



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

17. Farmacinis sąstatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyviojo komponentu jame yra junginys, atitinkantis bet kurį iš p.1-7 arba jo farmaciškai priimtina druska arba stereoizomeras.

18. Farmacinis sąstatas pagal p.16, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra dozuotos vaistinės formos.

19. Farmacinis sąstatas pagal p.17-18, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvusis komponentas yra asocijuotas su farmaciškai priimtinu nešėju.

20. Žinduolių, tame tarpe ir žmonių, širdies aritmijos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tokio gydymo reikalingam pacientui duodamas veiksmingas bet kurį iš p. 1-7 atitinkančio junginio ar farmaciškai priimtinos jo druskos kiekis.

21. Junginio pagal bet kurį iš p.1-7 panaudojimas kaip vaisto.

22. Junginio pagal bet kurį iš p.1-7 panaudojimas širdies aritmijos gydymui skirtų vaistų gamyboje.