

(19)



(10) **LT IP1720 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1720**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(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/SE88/00692, 1988 12 20, SE**  
**4614909, 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 priešaritminės medžiagos, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija**

(57) Referatas:

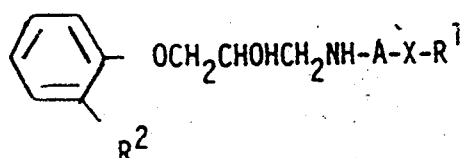
—

## NAUJOS PRIEŠARITMINĖS PRIEMONĖS II

Šiame išradime kalbama apie naujus farmakologiškai aktyvius junginius 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.

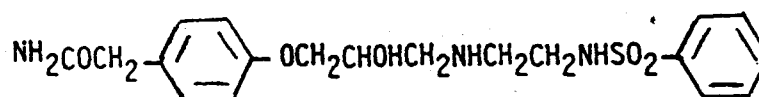
Anglijos patente 1433 920 atskleisti junginiai, išreiškiami formule



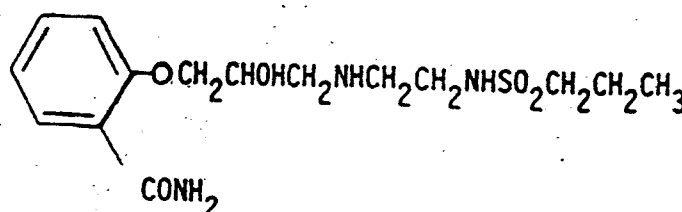
kurioje  $\text{R}^1$  reiškia alkilo arba cikloalkilo radikalą arba arilo radikalą,  $\text{R}^2$  reiškia halogeną, CN arba  $\text{NO}_2$  radikalą, A reiškia alkileno radikalą, turintį nuo 2 iki 5 anglies atomų, o X reiškia -S-, -SO- ar -SO<sub>2</sub>- radikalą.

Teigiama, kad šiems junginiams būdingas  $\beta$ -adrenoblokacinis aktyvumas.

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



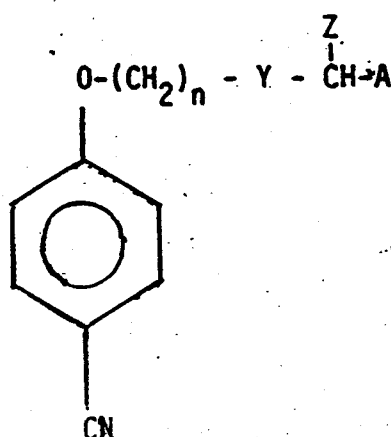
ir formule



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

X yra O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CO, CONH, NH, S, SO arba SO<sub>2</sub>

n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2

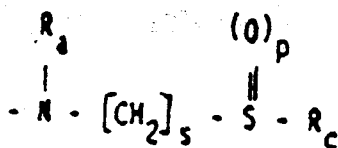
Y yra (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, CHOH, CHOCH<sub>3</sub>, CHNHR arba CHF

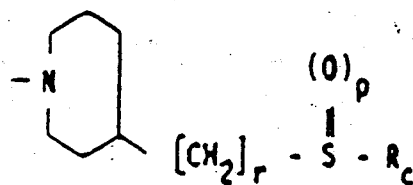
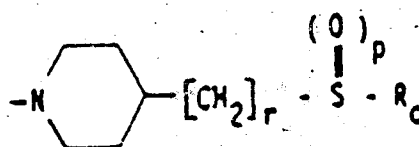
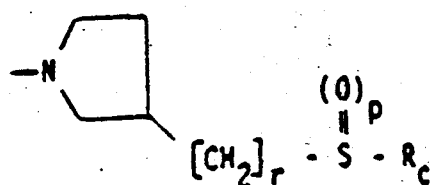
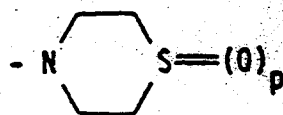
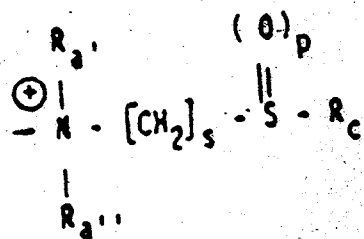
m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas ar etilas,

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

A yra grupė, išreiškiama formulėmis,





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

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

cikloalkilo ar alkilcikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 žiedų išsidėsčiusių anglies atomų,

nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista vienu ar daugiau pakaitų,

pasirenkamų iš fluoro, hidroksi, metoksi,

CN, CONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> tarpo,

R'<sub>a</sub> yra toks pat kaip R<sub>a</sub> ir nepriklauso nuo R<sub>a</sub>,

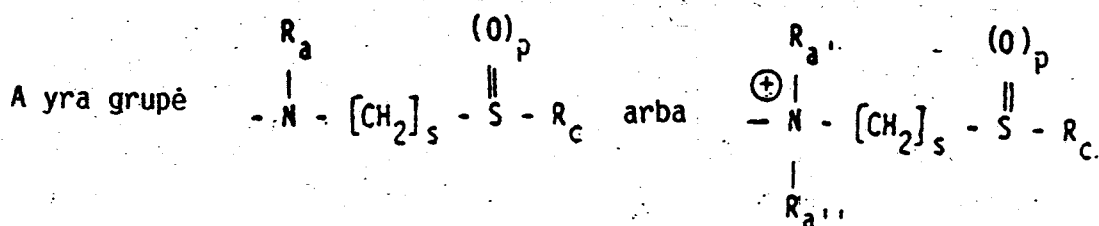
R<sub>a</sub> yra toks pat kaip R<sub>a</sub> ir nepriklauso nuo R<sub>a</sub>,

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

r yra sveikas skaičius 0, 1, 2 arba 3,

s yra sveikas skaičius 2, 3, 4 arba 5

su sąlyga, kad, kai X yra 0 ir



tada R<sub>c</sub> yra cikloalkilo ar alkilcikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 anglies atomų, nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista vienu ar daugiau pakaitų, pasirenkamų iš grupės, susidedančios iš fluoro, hidroksi, metoksi, etoksi, CN, CONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> tarpo.

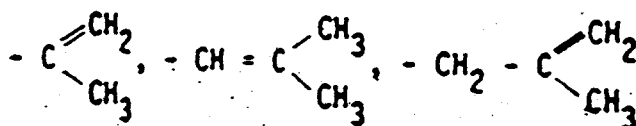
Formulėje I nurodytu halogeno atomu gali būti fluoras, chloras, bromas ir jodas.

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≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡CH ir -C≡CCH<sub>3</sub>.

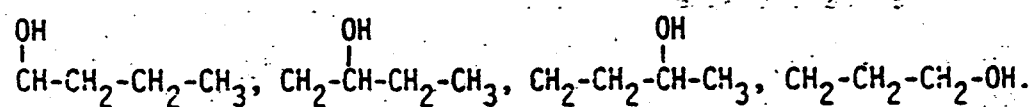
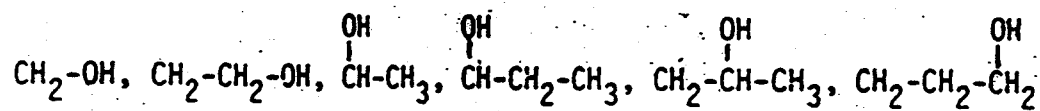
Alkilo grupėmis, kurios parodytos formulėje I ir kurios turi šakotą struktūrą ir yra sočios, pavyzdžiais gali būti i-propilas, s-butilas, i-butilas, t-butilas.

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



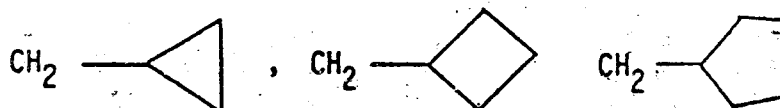
Formulėje I parodytos alkilo grupės, kurios yra pakeistos fluoru, gali turėti, pavyzdžiui, 1-3H, pakeičiamą į F alkilo grupės apibūdinime ir turėti tiesios struktūros grandinę ir būti sočios arba šakotos struktūros grandinė ir būti nesočios, pvz.,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHFCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$  ir t.t.

Formulėje I parodytomis alkilo grupėmis, pakeistomis oksigenu, gali, pavyzdžiui, būti



Formulėje I nurodytomis cikloalkilo grupėmis gali, pvz., būti ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas.

Formulėje I parodytomis alkilcikloalkilo grupėmis gali, pvz., būti



Formulėje I parodyta pakeista fenilo grupė yra pakeista vienu pakaitu, esančiu orto-, meta- arba para- padėtyje arba dvejais pakaitais, vienodais arba skirtingais, esančiais 2,3-padėtyje, 2,4-padėtyje, 2,5-padėtyje, 2,6-padėtyje, 3,4-padėtyje arba 3,5-padėtyje arba trimis pakaitais, vienodais ar skirtingais, esančiais 2,3,4-padėtyje, 2,3,5-padėtyje, 2,3,6-padėtyje ir 3,4,5-padėtyje.

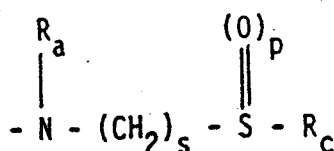
Tinkamos šiai išradimą atitinkančių junginių grupės yra gaunamos tada, kai X yra O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CONH}$ , NH

n yra 0, 1

Y yra  $\text{CHOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_m$ , kur m yra 0, 1

Z yra vandenilis

A yra grupė



kurioje  $R_a$  yra  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2$ ,  $CHOHCH_2$ ,

s yra 3, 4,

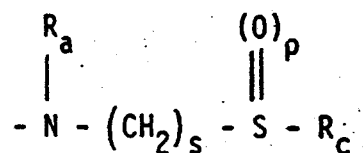
p yra 0, 1

$R_c$  yra  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CHFCH_3$ , ciklopropilmetilas arba nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ .

Ypatingai tinkamos šį išradimą atitinkančių junginių grupės gaunamos tada, kai

n yra 1, Y yra  $COOH$ ,  $(CH_2)_m$ , kur  $m=1$ , Z yra vandenilis,

A yra grupė

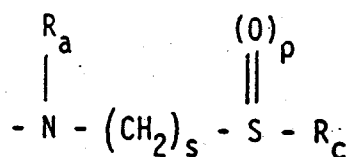


kur  $R_a$  yra  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CH_2OH$ , s yra 3, p yra 0, 1,  $R_c$  yra nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ .

Kitos tinkamos šį išradimą atitinkančios junginių grupės gaunamos tada, kai

X yra  $CH_2$ , n yra 0, 1, Y yra  $CHOH$ ,  $(CH_2)_m$ , kur  $m=0, 1$ , Z yra vandenilis,

A yra grupė



kur  $R_a$  yra  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CHOHCH_2$ ,

s yra 3, p yra 0, 1,  $R_c$  yra  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CHFCH_3$ .

Ketvirtinį azoto junginį galima gauti iš aukščiau nurodytų junginių amino grupės alkilavimo būdu.

Tinkamais junginiais yra:

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

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

4-[2-[etil[3-(propiltio)propil] amino]-1-hidroksietil]-benzonitrilas

4-[2-[etil[3-(propilsulfinil)propil] amino]-1-hidroksietil]-benzonitrilas

- 2-[3-[3-(4-cianofenoksi)-2-hidroksipropil]etilamino]propil]tio]-benzamidas  
 4-[3-[etil[3-[(hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas  
 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]benzonitrilas  
 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]-benzonitrilo-s-oksidas  
 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil]-benzonitrilas  
 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil]-benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas  
 4-ciano-N-[N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil]aminoetilbenzamidas  
 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-[(3-fluorofenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

Dar tinkamesniais junginiais yra:

- 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-(fenilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas  
 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil]-benzonitrilas  
 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil]benzonitrilas  
 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

Ypatingai tinkamai junginiais yra:

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

Daugeliu atvejų sutinkamos stereomerinės formulė I atitinkančių junginių

formos. Tokių formų priežastimi gali, pavyzdžiui, būti optinis izomerizmas, geometrinis izomerizmas bei molekulių konformacijos.

Šį išradimą atitinkančius tretinius aminos galima paversti ketvirtiniais aminais, turinčiais žemesnę alkilo grupę. Ketvirtiniai aminai pasižymi tokiu pat veikimu kaip ir tretiniai.

Naujuosius šį išradimą atitinkančius junginius galima panaudoti terapijoje kaip stereoizomerų mišinį arba grynų stereomerų pavidalu.

### 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 spiritalai 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 farmaciškai priimtinos aktyviosios medžiagos vandeninio tirpalo. Pageidautina, kad aktyviosios medžiagos koncentracija būtų nuo maždaug 0,5 iki maždaug 10 % pagal

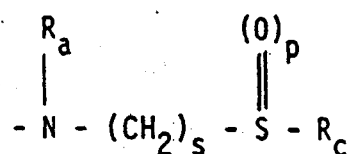
svorį. Šitokiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Patogumo dėlei gali būti naudojamos įvairios talpos ampulės.

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.

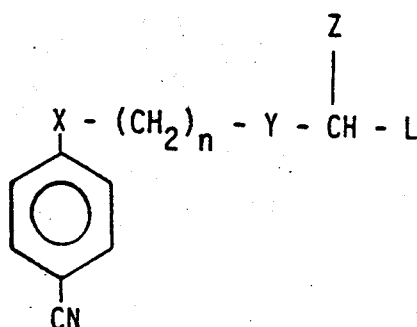
### Gavimo būdai

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

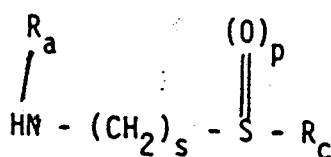
A. Junginys, atitinkantis formulę I, kurioje A yra



kur X, Y, Z, n, s, p,  $R_a$  ir  $R_c$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, gali būti gaunami, įvykdžius reakciją junginio, išreiškiamo formule,



kur L yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip Cl, Br, J, meziloksi arba tosiloksi grupės, su junginiu, išreiškiamu formule

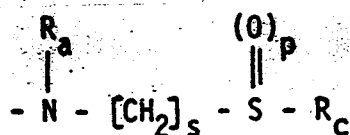


Paprastai ši reakcija vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiaime, kaip acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas. Papildomai dedama tinkamos orga-

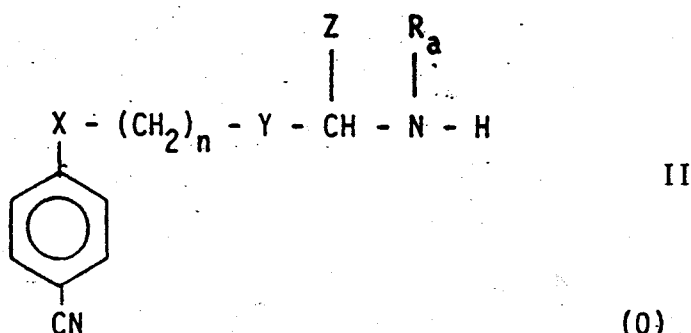
ninėssar neorganinės bazės, tokios, kaip trietilaminas arba kalio karbonatas.

Po to mišinys kaitinamas iki 40-100°C iki reakcija pasibaigia. Tada produktą galima išskirti ir išvalyti įprastiniais būdais.

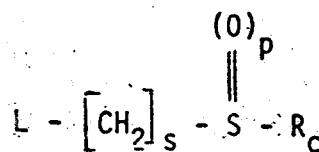
B. Junginiai, išreiškiami formule I, kurioje A yra



o X, Y, Z, n, s, p,  $R_a$  ir  $R_c$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, gali būti gautami, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule



reakciją su junginiu, išreiškiamu formule



kur L yra atskeliamoji grupė, tokia kaip Br, Cl arba I, meziloksi arba tosiloxi o p, s ir  $R_c$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

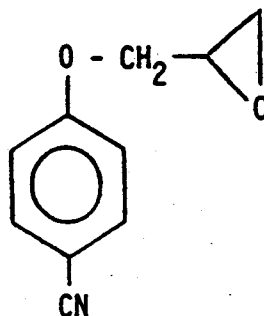
Paprastai ši reakcija vykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiaime, kaip acetonitrilas, izopropanolis arba N,N-dimetilformamidas. Į mišinį dedama tinkamos organinės ar neorganinės bazės (rūgšties akceptorius), tokios, kaip trietilaminas arba kalio karbonatas. Tada mišinys šildomas iki temperatūros intervale 40-100°C kol reakcija pasibaigia. Tada produktus galima išskirti ir išvalyti įprastiniais būdais.

C. Junginius, išreiškiamus formule I, kur p yra sveikas skaičius 1 arba 2 galima gauti, oksidinant junginį, išreiškiamą formule I, kur p yra sveikas skaičius 0.

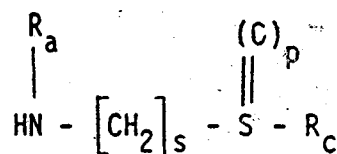
Jeigu substratu yra aminos, jį galima neutralizuoti tinkama rūgštimi, pvz..

p-toluolo sulforūgštimi, tokiame tirpiklyje, kuriame druska yra tirpi, pvz., etanolyje. Jeigu norima gauti sulfoksidą, (p=1) temperatūra turi būti palaikoma tarp  $-20$  ir  $0^{\circ}\text{C}$ . Jeigu norima gauti sulfoną (p=2), reikalinga temperatūra  $20-80^{\circ}\text{C}$  intervale.

D. Junginius, išreiškiamus formule I, kurioje  $X=0$ ,  $n=1$ ,  $Y=\text{CHOH}$ ,  $Z=\text{H}$ ,  $p=1$  arba  $2$ , o  $R_a$ ,  $R_c$  ir  $s$  turi aukščiau nurodytą reikšmę, galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule



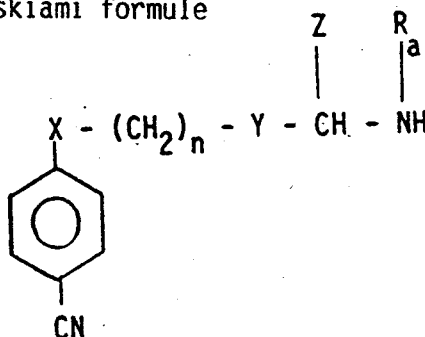
reakciją su junginiu, išreiškiamu formule



kur  $R_a$ ,  $R_c$ ,  $s$  ir  $p$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

### Tarpiniai dariniai

Junginiai, išreiškiami formule



kurioje  $X$  yra  $0$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$  arba  $\text{SO}_2$ ,

$n$  yra sveikas skaičius  $0$ ,  $1$  arba  $2$

$Y$  yra  $[\text{CH}_2]_m$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CHOCH}_3$ ,  $\text{CHNHR}$  arba  $\text{CHF}$ ,

m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas arba etilas,

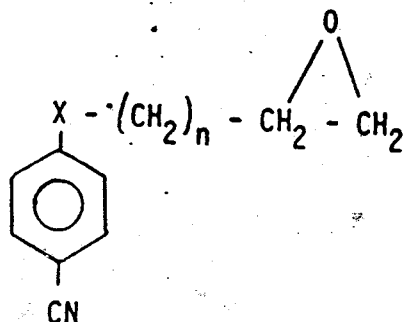
Z yra vandenilis arba soti ar nesoti tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų,

R<sub>a</sub> yra tiesios ar šakotos struktūros hidroksialkilo arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų,

yra vertingi tarpiniai dariniai formule I išreiškiamų junginių gavimui A būdu.

Šie tarpiniai dariniai yra nauji ir yra sudėtinė išradimo dalis.

Junginiai, išreiškiami formule II, yra gaunami, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule

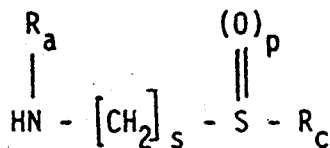


reakciją su junginiu, išreiškiamu formule



kurioje X, n ir R<sub>a</sub> turi aukščiau nurodytas reikšmes.

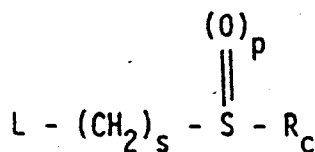
Kitais vertingais tarpiniais dariniais yra



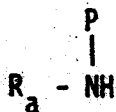
III

kur R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>, s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Paprastai tokius gaminius galima gauti, įvykdžius junginio, išreiškiamo formule



kurioje L yra Cl, Br, J, meziloksi ar tosiloški grupės reakciją su aminu, išreiškiamu formule

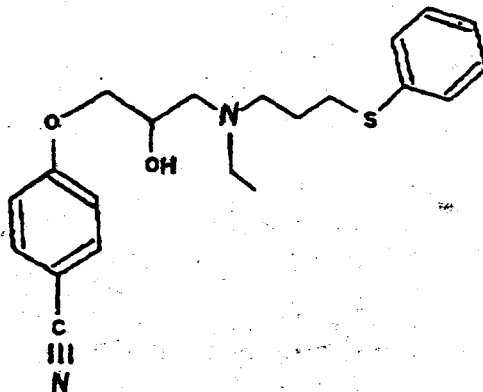


kur P yra lengvai pašalinama apsauginė grupė.

Galima naudoti gavimo būdą, analogišką būdai B.

### Darbiniai pavyzdžiai

Pavyzdys 1. 4-[3-[etil 3-(feniltio)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.



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

86,0 g 4-(oksiranylmotoksi) benzonitrilo ištirpinama 250 ml 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. Išeiga: 57 g 4-[3-(etilamin)-2-hidroksi]-benzonitrilo.

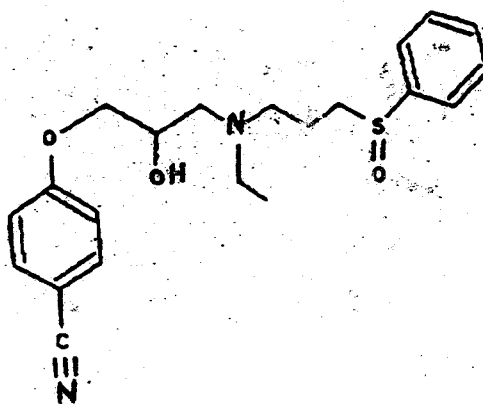
NMR:  $^{13}\text{C}$  CDC $_3$ ; 14.88, 43.93, 51.28, 67.60, 70.77, 104.31, 115.26, 119.00, 133.93, 161.93 md.

b) 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

5,0 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo ir 4,0 g 1-chlor-3-(feniltio)propano ištirpinama 70 ml acetonitrilo ir sumaišoma su 6,4 g kalio karbonato ir 8,0 g natrio jodido. Mišinys per naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu, filtruojamas, nugarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 2M druskos rūgštyje. Šis rūgštinis vandeninis sluoksnis plaunamas dvejomis porcijomis dietilo eterio, pašarminamas 10M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas trimis porcijomis dichlormetano. Jungtiniai dichlormetano sluoksniai džiovinami virš natrio sulfato ir nugarinami. Tepalingos nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 2,1 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,04, 25,86, 31,42, 47,90, 52,32, 56,48, 65,66, 70,50, 104,22, 115,25, 119,02, 126,05, 128,88, 129,23, 133,88, 133,95, 161,90 m.d.

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

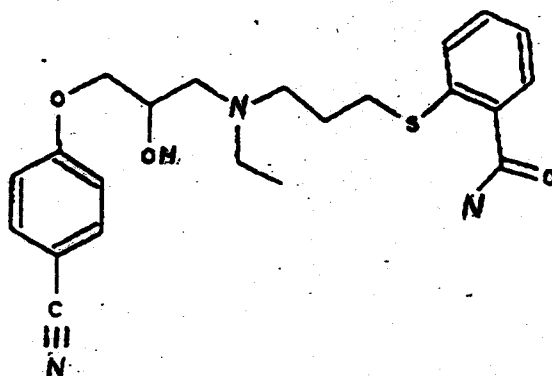


4 g 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo ir 1 g p-toluolsulforūgšties, sumaišomi 50 ml etanolio. Mišinys atšaldomas iki  $-10^{\circ}\text{C}$  ir į jį nedidelėmis dalimis dedama 2,1 g m-chlorperbenzoinės rūgšties. Mišinys 0,5 valandos maišomas prie  $-10^{\circ}\text{C}$  temperatūros bei vieną valandą kambario temperatūroje ir nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos dichlormetane ir plaunamos trimis porcijomis natrio karbonato, po to du kartus vandeniu. Tada jos džiovinamos virš natrio karbonato, filtruojamos ir nugarinamos. Nuosėdos - 3,8 g tepalo - išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Gaunama 3,1 g norimo junginio.

tam būdu. Išeiga: 0,7 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 10,95, 11,07, 12,93, 15,84, 20,10, 20,22, 47,03, 49,35, 49,63, 51,64, 51,98, 54,01, 54,11, 61,49, 68,94, 110,36, 118,42, 126,17, 131,55, 148,04, 148,14 m.d.

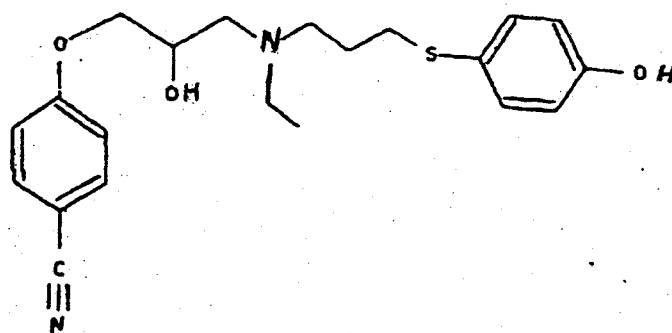
Pavyzdys 5. 2-[[3-[[3-(4-cianofenoksi)-2-hidroksipropil]etilamino]propil]tio]-benzamidais



5,5 g 2-(3-chlorpropiltio)benzamido, 5,3 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilo, 66 g kalio karbonato ir 7,2 g natrio jodido sumaišomi 100 ml acetoniitrilo ir virinami su grįžtamu šaldytuvu dvi dienas. Mišinys nufiltruojamas, nugarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 1M sieros rūgštyje. Tada rūgštinis vandens sluoksnis du kartus plaunamas eteriu, pašarminamas 10M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš natrio sulfato, veikiamas aktyviaja anglimi, filtruojamas ir nugarinamas. Nuosėdos - 8,7 g - atskiriamos ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 4,5 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,10, 26,90, 41,48, 47,37, 50,28, 58,04, 66,07, 70,38, 105,56, 114,99, 118,81, 120,09, 124,22, 125,17, 126,15, 131,45, 133,49, 134,72, 161,79, 164,98 m.d.

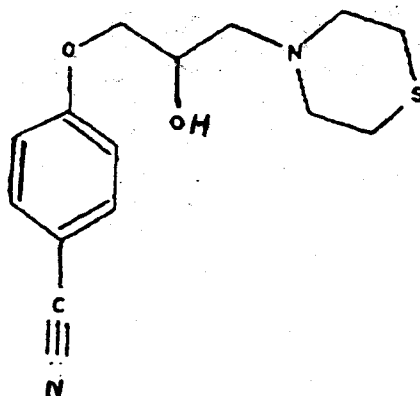
Pavyzdys 6. 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas



5,0 g 4-[3-[etilamino)-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo ir 4,0 g 4-[(3-chloropropil)tio]-fenolio ištirpinama 70 ml acetonitrilo ir sumaišoma su 6,4 g kalio karbonato ir 8,0 g natrio jodido. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, nufiltruojamas, nugarinamas, o nuosėdos ištirpinamos 2M druskos rūgštyje. Rūgštinis vandens sluoksnis plaunamas dvejomis porcijomis dietilo eterio, pašarminamas 10M natrio hidroksidu ir ekstraguojamas trimis porcijomis dichlormetano. Jungtiniai dichlormetano sluoksniai plaunami virš natrio sulfato ir nugarinami. Tepalingos nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 3,6 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$  CDCl<sub>3</sub>; 11,56, 26,46, 33,76, 47,60, 51,94, 55,94, 55,90, 65,90, 70,52, 103,95, 115,33, 116,15, 118,97, 125,46, 133,32, 134,08, 155,71, 162,07 m.d.,

Pavyzdys 7. 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]-benzonitrilas

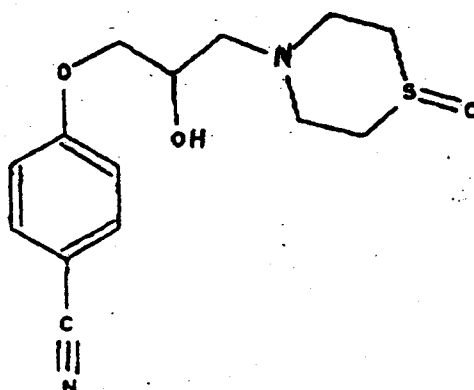


4-(oksiranilmetoksi)benzonitrilo (10 g, 56,8 mmol) ir tiomorfolino (7 g, 57,8 mmol) tirpalas 2-propanolyje (100 ml) maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas. Tepalingos nuosėdos ištirpinamos druskos rūgštyje (2M, 50 ml) ir du kartus ekstraguojamos dietilo eteriu. Rūgštinis vandenis tirpalas veikiamas natrio karbonato tirpalu. Bazinis-vandeninis tirpalas

tris kartus veikiamas metileno chloridu. Jungtiniai organiniai sluoksniai džiovinami virš magnio sulfato ir tirpiklis nugarinamas. Nevalytas tepalas kristalinamas iš diizopropilo eterio:metileno chlorido (9:1). Bepalvių kristalų pavidalu gaunamas norimas junginys (8,85 g, 56 %). Lyd.taškas - 94-95°C.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 27,80, 55,17, 60,81, 65,11, 70,35, 104,15, 115,18, 118,90, 133,81, 161,84 m.d.

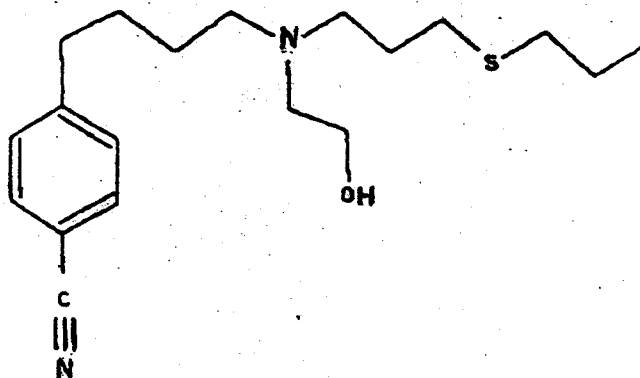
Pavyzdys 8. 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]-benzonitrilo sieros oksidas.



I ledo šaltumo maišomą 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]-benzonitrilo (5,57 g, 20 mmol) tirpalą metileno chloride (50 ml) pilama toluol-4-sulfonrūgštis (3,80 g, 20 mmol) ir, praslinkus 5 minutėms, 3-chlorperbenzoinės rūgštis (3,80 g, 22 mmol). Tirpalas per naktį maišomas kambario temperatūroje. Gautoji suspensija apdirbama tirpiklio nugarinimo būdu. Nuosėdos veikiamos druskos rūgštimi (2M, 20 ml) ir du kartus ekstraguojamos dietilo eteriu. Rūgštinis vandeninis sluoksnis veikiamas natrio hidroksido tirpalu iki nusistovi pH12 ir ekstraguojamas metileno chloridu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato ir nugarinamas. Išeiga: 5,3 g bespalvės kietos medžiagos. Perkristalinant iš metileno chlorido, tuo tikslu įdedant diizopropilo eterio, gaunamas bespalvių kristalų pavidalo norimas junginys (4,7 g, 80 %). Lyd.taškas: 130-131°C.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 43,75, 45,06, 46,15, 46,21, 50,10, 65,81, 70,19, 104,18, 114,17, 118,88, 133,83, 161,76 m.d.

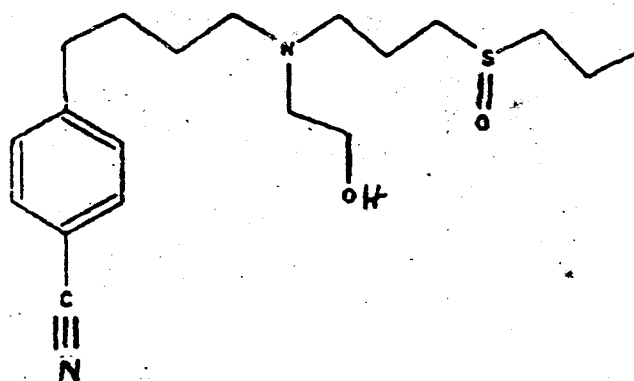
Pavyzdys 9. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil]-benzonitrilas



5,0 g 4-[4-[(2-hidroksietil)amino]butil]-benzonitrilo ir 4,9 g 1-brom-3-(propiltio)propano ištirpinami 50 ml izopropanolio. Įdedama 6,3 g kalio karbonato ir mišinys per naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to filtruojamas ir nugarinamas. Tepalingos nuosėdos išvalomos ant kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 4,3 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 13,17, 22,64, 26,45, 26,76, 28,35, 29,64, 34,04, 35,59, 52,44, 53,32, 55,52, 58,40, 109,32, 118,69, 128,67, 131,80, 147,77 m.d.

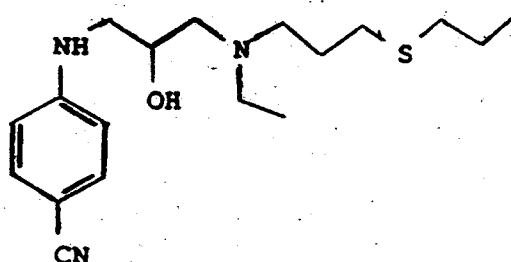
Pavyzdys 10. 4-[4-[(2-hidroksietil(3-(propilsulfinil)propil)amino]butil]benzonitrilas



3,1 g 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil]benzonitrilo oksidinama 2,2 g m-chlorperbenzoinės rūgšties analogišku pavyzdyje 2 nurodytam būdu. Norimo junginio išeiga: 0,8 g.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 13,27, 16,18, 20,45, 26,48, 28,52, 35,75, 50,01, 52,84, 53,48, 54,57, 55,82, 58,70, 109,54, 118,88, 129,02, 132,01, 147,84 m.d.

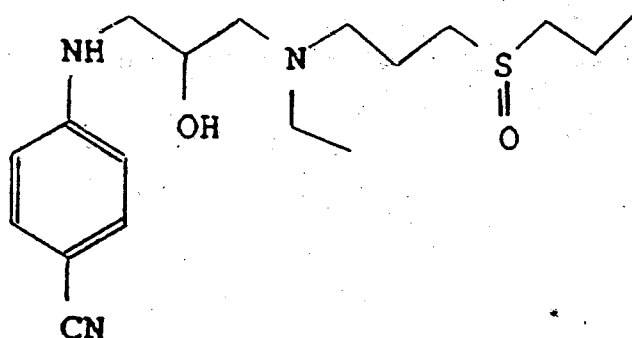
Pavyzdys 11. 4-[3-etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas



4-[(oksiranilmetil)amino] benzonitrilo (4,7 g, 27 mmol) ir N-etil-3-(propiltio)-1-propanamino (4,4 g, 27 mmol) tirpalas 2-propanolyje (50 ml) virinamas per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis nugarinamas, o nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 3,2 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,50, 13,25, 22,70, 26,86, 29,67, 34,15, 46,55, 47,44, 52,26, 57,33, 65,62, 98,15, 112,17, 120,30, 133,38, 151,47.

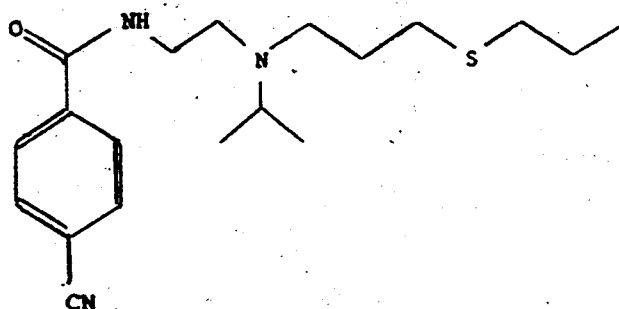
Pavyzydys 12. 4-[[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas



4-[[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilo (2,0 g, 5,9 mmol) ir toluol-4-sulforūgšties (2,3 g, 11,9 mmol) tirpalas etanolyje (50 ml) maišomas 0,5 valandos kambario temperatūroje. Mišinys atšaldomas iki  $-10^{\circ}\text{C}$  temperatūros ir pusę valandos pilama 3-chlorperbenzoinės rūgšties. Tirpalas maišomas 1 valandą kambario temperatūroje. Įpilama kieto kalcio hidroksido (1,2 g, 16,4 mmol), o po to maišoma 15 minučių. Nufiltravus ir nugarinus, gaunamos tepalingos nuosėdos. Išvalius ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, gaunama 1,0 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,17, 11,34, 13,15, 16,09, 20,47, 46,58, 46,64, 47,52, 47,60, 49,79, 50,00, 52,21, 52,40, 54,40, 54,46, 57,40, 57,43, 65,96, 66,02, 97,98, 112,13, 120,33, 133,33, 151,56.

Pavyzdys 13. 4-ciano-N-[N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil] aminoetil-benzamidas



19,2 g (0,1 mol) N-acetil-N'-benzildiaminoetano ir 12,3 g (0,1 mol) 2-brompropano tirpalas 150 ml acetonitrilo virinamas per naktį kartu su 15 g labai susmulkinto  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Tirpalas nufiltruojamas ir nugarinamas iki sausumo. Iš-eiga: 23,5 g (0,1 mol, 100 %) geltono tepalo.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 17,89, 23,03, 37,40, 48,06, 49,87, 53,69, 126,85, 128,29, 128,48, 140,75, 169,71.

b) N-acetil-N'-izopropildiaminoetas

I 23,5 g (0,1 mol) N-acetil-N'-izopropil-N'-benzildiaminoetano tirpalą 200 ml etanolio įpilama 1,5 g Pd/C (5 %) ir gautasis tirpalas hidrinamas, esant atmosferos slėgiui (absorbuojama 2,3 litro  $\text{H}_2$ ). Tirpalas nufiltruojamas ir nu-garinamas iki sausumo. Iš-eiga: 14,5 g (0,1 mol, 100 %) blyškiai gelsvos spal-vos tepalo.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 21,07, 23,13, 38,09, 45,09, 45,67, 49,74, 171,09.

c) N-acetil-N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propildiaminoetas

14,5 g (0,1 mol) N-acetil-N'-izopropildiaminoetano ir 19,8 g (0,1 mol) 1-brom-(3-propiltio)propano tirpalas virinamas per naktį su grįžtamu šaldytuvu su 18 g (0,13 mol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  200 ml acetonitrilo. Tirpalas nufiltruojamas ir nugari-namas iki sausumo. Iš-eiga: 15,0 g (58 mmol, 58 %) rusvai geltono tepaluoto

skysčio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 13,44, 17,89, 22,93, 23,25, 28,60, 29,90, 34,41, 37,54, 48,00, 48,54, 49,54, 169,85.

d) N-izopropil-N-(propiltio)propildiaminoetanas

15,0 g (58 mmol) N-acetil-N'-izopropil-N'-(3-propiltio)-propildiaminoetano ir 3,83 g (58 mmol, 85 %) KOH 100 ml n-butanolio virinama su grįžtamu šaldytuvu 20 valandų. Butanolis pašalinamas nugarinimo būdu, o likučiai ištirpinami vandenyje. Vandeninis tirpalas ekstraguojamas 4x50 ml eterio. Eterio fazė džiovinama ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ir nugarinama iki sausumo. Išeiga: 10,2 (47 mmol, 81%) geltono tepalo.

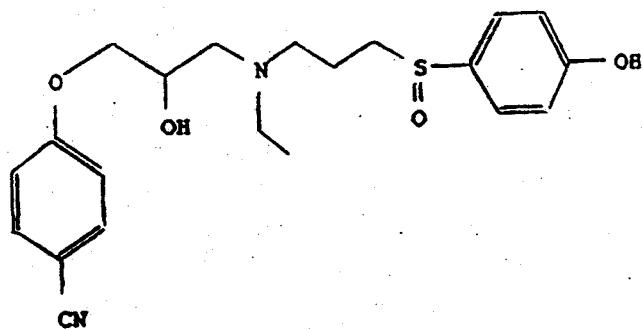
BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 13,35, 17,94, 23,11, 28,97, 29,72, 34,11, 40,53, 48,85, 49,96, 52,58.

e) 4-ciano-N-N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil aminoetilbenzimidaz

Į atšaldytą ( $-5^\circ\text{C}$ ) 6,8 g (46,2 mmol) 4-cianobenzoinės rūgšties suspensiją 100 ml etilo acetato 0,5 valandos laikotarpiu pilama 6,32 g (46,2 mmol) izobutilo chloroformato. Susidariusi suspensija maišoma dar 0,5 valandos, o po to  $-5^\circ\text{C}$  temperatūroje įpilama 10,1 g (46,2 mmol) N-izopropil-N-(propiltio)propildiaminoetano. Po 1 valandą trukusio maišymo skaidrus tirpalas supilamas į vandenį ir mišinys ekstraguojamas 4x50 ml eterio. Eterinis tirpalas džiovinamas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ir nugarinamas. Produktas išvalomas chromatografijos būdu (silikagelis,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1). Išeiga: 10,1 g (29,1 mmol, 63 %) labai blyškios geltonos spalvos tepalingo skysčio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 13,37, 17,82, 22,82, 28,30, 29,90, 34,39, 37,67, 47,55, 48,45, 49,46, 114,74, 117,99, 127,52, 132,31, 138,65, 165,23.

Pavyzdys 14. 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas



a) 4-[[3-[[[4-(acetiloksi)fenil]tio]propil]etilamino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

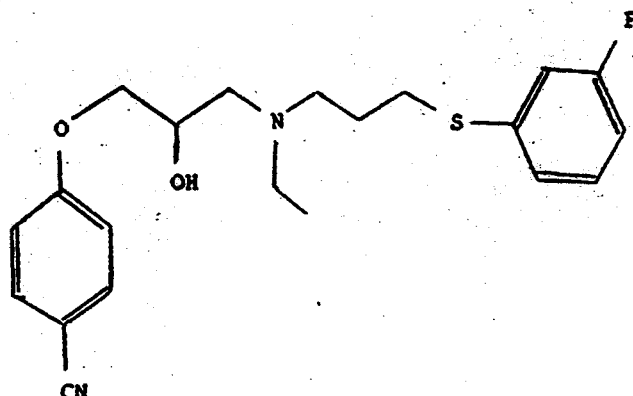
Į natrio hidroksido tirpalą (0,9 g, 25 ml dioksano) pilama 4-[[3-[[[4-(acetiloksi)fenil]tio]propil]etilamino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo (3,4 g, 8,8 mmol) ir tetrabutilamonio vandenilio sulfato. Į šį tirpalą lašinama acetilchlorido (0,78 g, 10 mmol), ištirpinto dioksane (10 ml). Tirpalas 2 valandas maišomas kambario temperatūroje. Po filtravimo ir nugarinimo nuosėdos ištirpinamos metileno chloride, veikiamos anglimi ir filtruojamos pro Celite. Tirpiklis nugarinamas. Numatyto gauti junginio išeiga - 3,8 g.

b) 4-[[3-[[[4-(hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

4-[[3-[[[4-(acetiloksi)fenil]tio]propil]etilamino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas (3,80 g, 8,8 mmol) ir toluol-4-sulfonrūgštis (1,67 g, 8,8 mmol) etanolyje (100 ml) maišomas ir atšaldomas iki  $-15^{\circ}\text{C}$ . Į šį atšaldytą tirpalą pilamas 3-chlorperbenzoinės rūgšties (2,05 g, 8,8 mmol) tirpalas etanolyje (10 ml). Tirpalas dvi valandas maišomas kambario temperatūroje. Įpylus natrio hidroksido (8,8 g, 0,22 mmol), tirpalas maišomas vieną valandą. Druskos rūgštimi nustatomas maždaug 7 pH. Po nugarinimo nuosėdos veikiamos 2M druskos rūgštimi ir plaušamos dietilo eteriu. Rūgštinis vandeninis sluoksnis veikiamas natrio hidroksido tirpalu, kad nusistovėtų pH=9 ir ekstraguojamas trimis porcijomis etilo acetato. Jungtinės etilo acetato frakcijos džiovinamos virš natrio sulfato ir nugarinamos. Tepalingos nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Išeiga: 0,9 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,29, 11,40, 20,34, 20,52, 47,53, 52,09, 52,37, 54,47, 54,72, 56,06, 66,21, 70,42, 70,46, 104,09, 115,28, 116,70, 119,08, 126,35, 131,68, 131,82, 133,94, 160,41, 161,98, 186,69.

Pavyzdys 15. 4-[3-[etil[3-[(3-fluorfenil)tio]propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas



a) 1-chlor-3-[(3-fluorfenil)tio]-propanas

1-brom-3-chlor-propano (6,5 g, 41 mmol), 3-merkaptofluorbenzolo (5,3 g, 41 mmol) ir kalio karbonato (11,3 g) suspensija acetonitrile (60 ml) virinama per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Suspensija nufiltruojama ir nugarinama. Nuosėdos ištirpinamos metileno chloride, plaunamos natrio hidroksidu, džiovinamos virš natrio sulfato ir nugarinamos. Išeiga: 8,4 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 30,29, 31,55, 43,12, 112,76, 112,84, 113,01, 115,44, 115,63, 124,36, 130,15, 130,21, 138,32, 138,90, 161,89, 162,88.

b) 4-[3-[etil[3-[(3-fluorfenil)tio]propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas

4-[3-(etilamino)-2-hidroksi]-benzonitrilo (5 g, 23 mmol), 1-chlor-3-[(3-fluorfenil)tio]-propano (4,65 g, 23 mmol) ir kalio karbonato (6,35 g) suspensija acetonitrile (70 ml) virinama per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Suspensija filtruojama ir nugarinama. Nuosėdos ištirpinamos 2M druskos rūgštis, plaunamos dietilo eteriu ir ekstraguojamos metileno chloridu (3x75 ml). Ekstraktas veikiamas 2M natrio hidroksido, fazės atskiriamos, organinė fazė džiovinama virš natrio sulfato ir nugarinama. Išeiga: 6,85 g norimo junginio.

BMR:  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ ; 11,43, 26,22, 30,77, 47,48, 52,13, 56,05, 65,94, 70,43, 103,87, 112,27, 112,44, 114,74, 114,93, 115,08, 118,88, 122,78, 129,22, 129,82, 133,64, 138,99, 161,87, 163,58.

### Farmacinių sąstatų pavyzdžiai

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

50 kg aktyviosios medžiagos sumaišoma su 20 kg 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 sijojamas. Tada į jį įmaišoma 20 kg 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 atsiliepti 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 pratęsimą. Jį 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 kambario 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 pritaishomas 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  $\beta$ -adrenoreceptorių blokada, tuo tikslu apdirbant 0,5 mg/kg propranololio.

Bandomosios medžiagos per 30 sekundžių 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, sąlygojanti 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<sub>20</sub>VPV</u> | <u>SNP</u> |
|-------------------------------|--------------------------|------------|
| Pav.2                         | 7,2                      | nt         |
| Pav.9                         | 7,2                      | nt         |

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

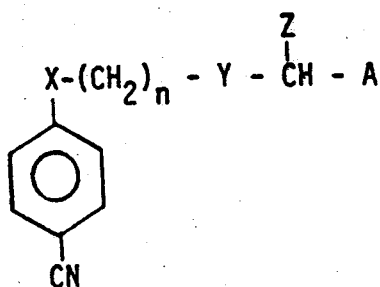
Skilvelių nejautrumo pasikeitimas (SNP) anestezuotose ir turinčiose sąmonę jūrų kiaulytėse, kai dozavimo lygis yra ekvivalentiškas  $D_{20}$  - VPV.

† = prailgintas SNP

nt = netirta.

APIBRĖŽTIS

1. Junginys, išreiškiamas formule,



ir, kada tinka, jo raceminis mišinys, stereoizomerinis junginys bei farmaciškai priimtinos jų druskos, kurioje

X yra O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CO, CONH, NH, S, SO arba SO<sub>2</sub>,

n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

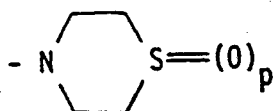
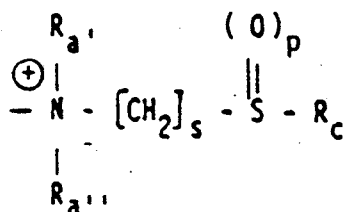
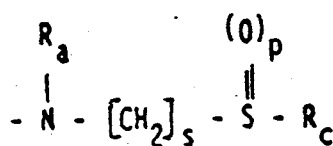
Y yra [CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub>, CHOH, CHOCH<sub>3</sub>, CHNHR arba CHF,

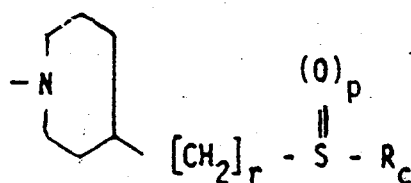
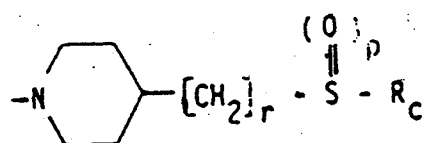
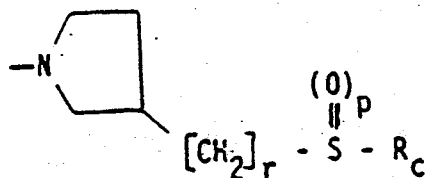
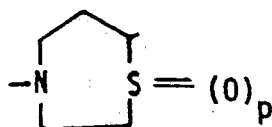
m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis metilas arba etilas,

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

A yra grupė





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

$R_c$  yra soti ar nesoti, tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų, cikloalkilo arba alkilcikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 žiedu išsidėsčiusių anglies atomų, nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista vienu ar daugiau pakaitų, pasirenkamų iš grupės, susidedančios iš fluoro, hidroksi, metoksi, etoksi, CN,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,

$R_{a,1}$  yra toks pat kaip  $R_a$  ir nepriklauso nuo  $R_{a,1,1}$ ,

$R_{a,1,1}$  yra toks pat kaip  $R_a$  ir nepriklauso nuo  $R_a$ ,

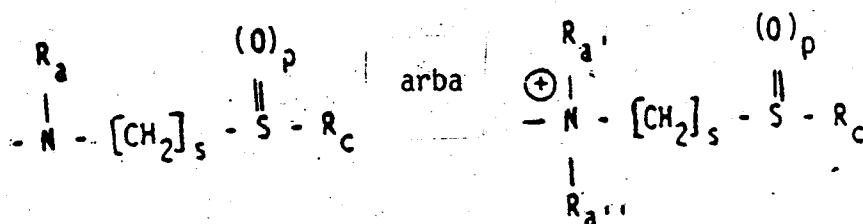
$p$  yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

$r$  yra sveikas skaičius 0, 1, 2 arba 3,

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

su sąlyga, kad, kai  $X$  yra 0 ir

$A$  yra grupė



tada  $R_c$  yra cikloalkilo arba alkilcikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 žiedu išsidėsčiusių anglies atomų, nepakeista fenilo grupė, pakeista vienu ar daugiau pakaitų, pasirenkamų iš grupės, susidedančios iš fluoro, hidroksi, metoksi, etoksi, CN,  $CONH_2$ ,  $NHSO_2CH_3$ .

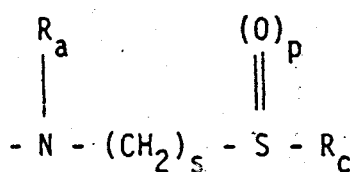
2. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad x yra 0,  $CH_2$ ,  $CHOH$ ,  $CONH$ ,  $NH$

n yra 0, 1

Y yra  $CHOH$ ,  $CH_2$ , kur m yra 0, 1

Z yra vandenilis,

A yra grupė



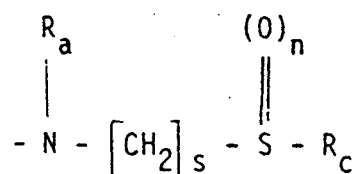
kurioje  $R_a$  yra  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,

s yra 3, 4

p yra 0, 1

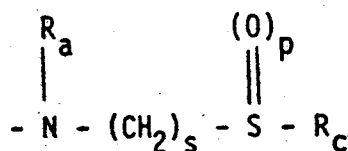
$R_c$  yra  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CHFCH_3$  arba nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ .

3. Junginys pagal p.2, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra 0, n yra 1, Y yra  $CHOH$ ,  $[CH_2]_m$ , kur m=1, Z yra vandenilis, A yra grupė



kurioje  $R_a$  yra  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH_2CH_2OH$ , s yra 3, p yra 0, 1,  $R_c$  yra nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ .

4. Junginys pagal p.2, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra  $\text{CH}_2$ , n yra 0, 1, Y yra  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2$  m, kur  $m=0, 1$ , Z yra vandenilis, A yra grupė

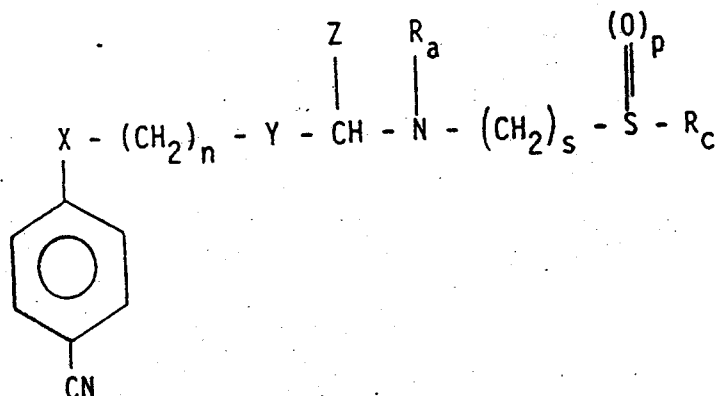


kurioje  $\text{R}_a$  yra  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , S yra 3, p yra 0, 1,  $\text{R}_c$  yra  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ .

5. Junginys pagal p.1:

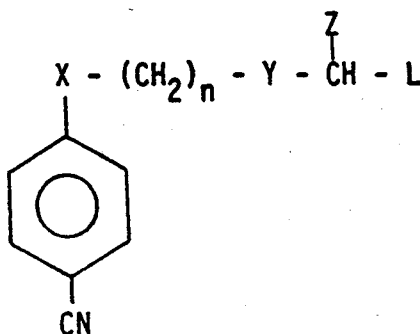
- 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
- 4-[3-[etil[3-(fenilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas
- 4-[2[etil[3-(propiltio)propil]amino]-1-hidroksietil]-benzonitrilas
- 4-[2-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-1-hidroksietil]-benzonitrilas
- 2-[[3-[3-(4-cianofenoksi)-2-hidroksipropoksi]etilamino]-propil]tio]-benzamidaz
- 4-[3-[etil[3-[(hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitri-  
las
- 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil]-benzonitrilas
- 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil]-benzonitrilas
- 4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas
- 4-[[3-[etil[3-propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino]-benzonitrilas
- 4-ciano-N-[N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil]aminoetilbenzamidaz
- 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-ben-  
zonitrilas
- 4-[3-[etil[3-[(3-fluorfenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitri-  
las

6. Junginio, išreiškiamo formule

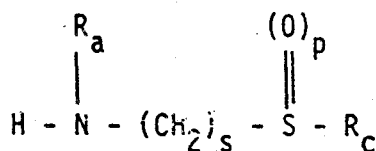


kurioje X, n, Y, Z, R<sub>a</sub>, s, p ir R<sub>c</sub> turi p.1 nurodytas reikšmes arba jo farmaciškai priimtinos druskos ar stereoizomero gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad

a) įvykdoma junginio, išreiškiamo formule

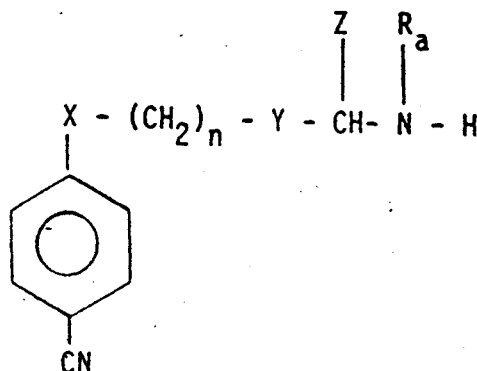


reakcija su junginiu, išreiškiamu formule,

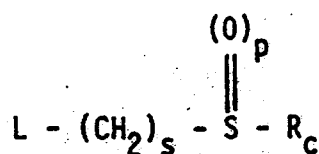


kurioje X, n, Y, Z, R<sub>a</sub>, s, p ir R<sub>c</sub> turi aukščiau nurodytas reikšmes, o L yra Br, Cl, J, meziloksi arba tosiloksi grupė ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas savo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska,

b) įvykdoma junginio, išreiškiamo formule



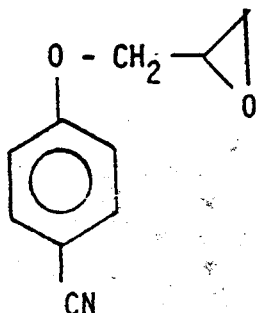
reakcija su junginiu, išreiškiamu formule,



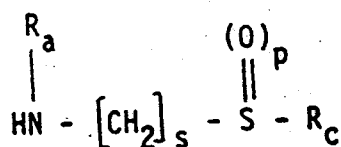
kurioje X, n, Y, Z, R<sub>a</sub>, s, p ir R<sub>c</sub> turi aukščiau nurodytas reikšmes, o L yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip Cl, Br, J, meziloksi ar tosiloški grupė ir po to, esant reikalui, gautasis junginys paverčiamas savo stereoizomeru ar farmaciškai priimtina druska.

7. Formule I išreiškiamo junginio pagal p.1, kai p yra 1 arba 2 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykdomas oksidimas junginio, išreiškiamo formule I pagal p.1, kai p yra 0.

8. Junginio, išreiškiamo p.1 nurodyta formule I, kurioje X=0, n=1, Y=CHOH, Z=H, p=1 arba 2, R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> 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



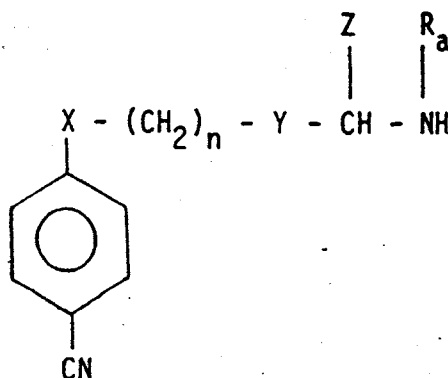
reakcija su junginiu, išreiškiamu formule,



kurioje R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>, s ir p turi aukščiau nurodytas reikšmes.

9. Gavimo būdas pagal bet kurį iš p.6-8, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunamas junginys pagal bet kurį iš p.2-5.

10. Junginys, išreiškiamas formule,



kurioje X yra O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CO, CONH, NH, S, SO arba SO<sub>2</sub>,

n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2,

Y yra (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, CHOH, CHOCH<sub>3</sub>, CHNHR arba CHF

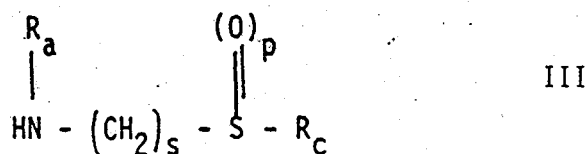
m yra sveikas skaičius 0 arba 1 ir

R yra vandenilis, metilas arba etilas,

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

R<sub>a</sub> yra tiesios ar šakotos struktūros hidroksilo ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ir pasirinktinai pakeista vienu ar daugiau fluoro atomų.

11. Junginys, išreiškiamas formule,



kurioje R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>, s ir p turi p.1 nurodytas reikšmes.

12. Farmacinis sąstatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyviojo elemento jame yra junginys pagal bet kurį iš p.1-5 arba farmaciškai priimtina jo druska.

13. Farmacinis sąstatas pagal p.12 vienkartinių dozių pavidalu.

14. Farmacinis sąstatas pagal p.12-13, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvusis komponentas naudojamas kartu su farmaciškai priimtinu nešėju.

15. Žinduolių, tame tarpe žmonių, širdies aritmijos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reikalingam gydymo pacientui duodamas veiksmingas kiekis junginio, atitinkančio bet kurį iš p.1-5 arba farmaciškai priimtinos jo druskos.

16. Junginys pagal bet kurį iš p.1-5, skirtas naudoti kaip vaistai.

17. Junginio pagal bet kurį iš p.1-5 panaudojimas širdies aritmijos gydymui skirtų vaistų gamyboje.

(19)



(10) **LT IP1720 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1720**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(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/SE88/00692, 1988 12 20, SE**  
**4614909, 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 priešaritminės medžiagos, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija**

(57) Referatas:

—