

(19)



(10) **LT IP1752 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1752**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 31**

(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**
5010685, 1992 01 28, 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:

Benzonitrilo dariniai

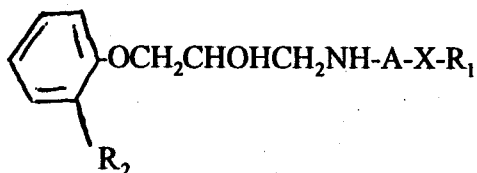
(57) Referatas:

—

Šis išradimas susijęs su naujais farmokologiškai aktyviais junginiais.

Šio išradimo tikslas - supažindinimas su medžiagomis, tinkančiomis gydant ūmius priepuolius, o taip pat įvairios kilmės ilgalaikius širdies ritmo sutrikimus.

Didžiosios Britanijos patente Nr.1433920 aprašomi junginiai, turintys formulę:



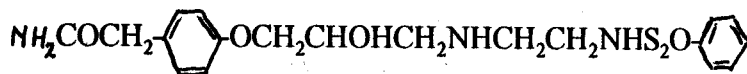
kur R_1 yra, pvz., alkilo radikalas arba cikloalkilas arba arilo radikalas. R_2 yra, pvz., halogeno atomas, grupė CN arba NO_2 .

A yra alkilenilo radikalas, turintis nuo 2 iki 6 anglies atomų.

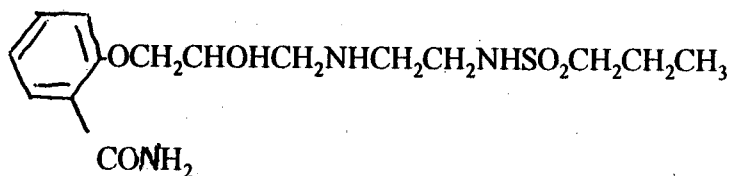
X yra -S-, -SO- arba -SO₂- radikalas.

Šie junginiai turi β-adrenergiškai blokuojantį veikimą.

Didžiosios Britanijos patentas Nr.1457876 aprašo, greta su kitais, junginius, turinčius formulę:



ir junginius, formules:



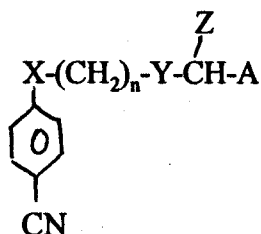
Šie junginiai turi β-adrenergiškai blokuojantį veikimą.

Šis išradimas susijęs su naujais junginiais, tinkančiais gydant ūmius priepuolius, o taip pat įvairios kilmės ilgalaikius širdies ritmo sutrikimus.

Šio išradimo objektu yra priešaritminės medžiagos, kurios duoda mažiau šalutinių efektų, negu jau turimi priešaritminiai vaistai. Duoti junginiai negali, pvz., turėti neigiamo inotropinio efekto, ir šie junginiai gali turėti net teigiamą

inotropinį efektą. Be to, duoti junginiai turi atskirti antiritminių efektą nuo centrinės nervų sistemos efektų ir nuo virškinamojo trakto efekto.

Junginiai, atitinkantys šiam išradimui, turi bendrą formulę:



(I)

ir gali būti raceminio mišinio formoje arba stereoizomerinio komponento pavidale ir farmaciškai priimtinių druskų, kur nurodytoje formulėje X yra O, CH₂, CHOH, CO, CONH, S, SO arba SO₂.

n - sveikas skaičius lygus 0, 1 arba 2.

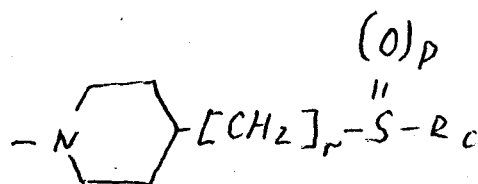
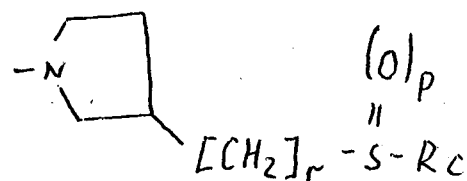
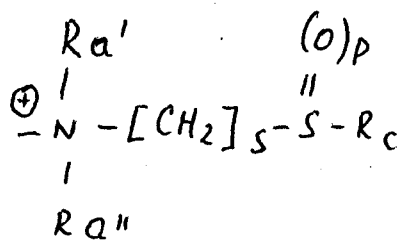
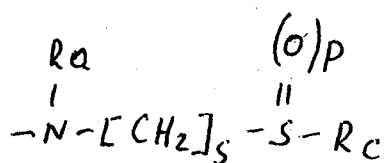
Y - yra (CH₂)_m, CHOH, CHOCH₃, CHNHR arba CHF.

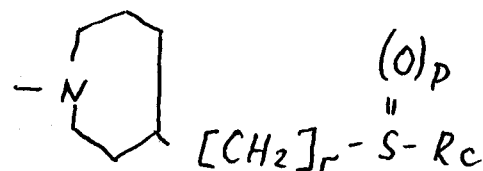
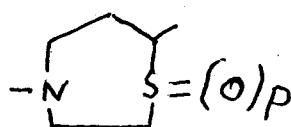
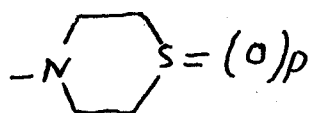
m - sveikas skaičius lygus 0 arba 1.

R - vandenilis, metilas ir etilas.

Z - vandenilis arba soti ar nesoti alkilo grupė su tiesia arba šakota grandine, turinčia 1-3 anglies atomus.

A - grupės formulė:





kur R_2 - yra hidroksialkilinė grupė su tiesia ar šakota grandine arba alkilo grupė su tiesia ar šakota grandine, turinčia 1-5 anglies atomus, ir norint (reikalui esant) pakeista vienu ar keliais fluoro atomais.

R_c - soti arba nesoti alkilo grupė su tiesia arba šakota grandine, turinčia 1-4 anglies atomus ir pagal norą pakeista vienu ar keliais fluoro atomais, cikloalkilo arba alkilcikloalkilo grupė, turinti 3-5 žiedinius anglies atomus.

Nepakeistą fenilo ar fenilo grupę, pakeistą vienu ar keliais pakaitais, pasirinktais iš sekančių: fluoro, hidroksi, metoksi, etoksi, CN, CONH, $NHSO_2CH_3$,

R'_a - turi tas pačias reikšmes kaip ir R ir nepriklausomas nuo R'' .

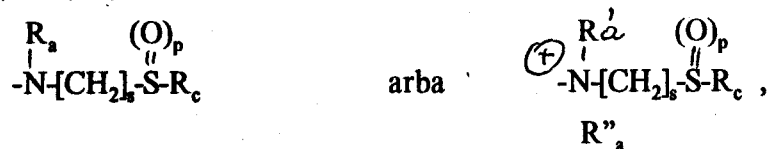
R'' - turi tas pačias reikšmes kaip ir R ir nepriklausomas nuo R'_a .

p - sveikas skaičius lygus 0, 1 arba 2.

r - sveikas skaičius lygus 0, 1, 2 arba 3.

81

s - sveikas skaičius lygus 2, 3, 4 arba 5 su sąlyga, kad kai X yra O, ir A yra grupė



tada R_c yra cikloalkilo arba alkilcikloalkilo grupė, turinti 3-5 žiedinius anglies atomus, nepakeistą fenilo grupę ar fenilo grupę, pakeistą vienu arba keliais pakaitalais, pasirinktais iš sekančių: fluoro, hidroksi, metoksi, etoksi, CN, $CONH_2$, $NHSO_2CH_3$,

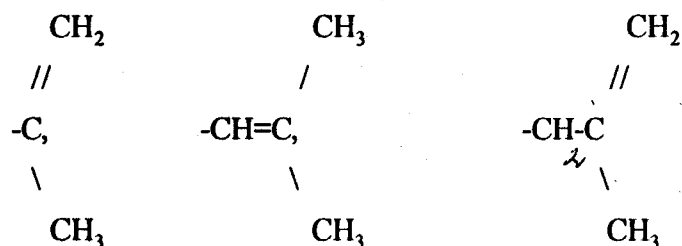
I formulėje halogeno atomais yra: fluoras, chloras, bromas ir jodas.

I formulėje alkilo grupės, kurios turi tiesią anglies grandinę ir yra prisotintos, turi, pvz., metilą, etilą, n-propilą, n-butilą.

I formulėje alkilo grupės, kurios turi tiesią anglies grandinę ir yra neprisotintos turi, pvz., vinilą, alilą, propenilą, $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$ ir $-C\equiv CCH_3$.

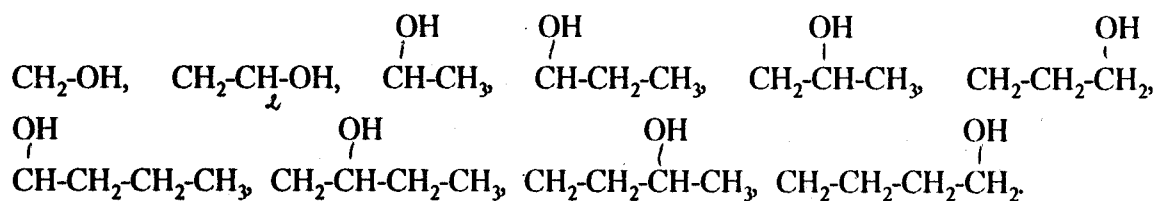
I formulėje alkilo grupės, kurios turi šakotą anglies grandinę ir yra prisotintos yra, pvz., izo-propilas, antrinis-butilas, izo-butilas, tret-butilas.

I formulėje alkilo grupės, kurios turi šakotą anglies grandinę ir yra neprisotintos, yra, pvz.:



I formulėje alkilo grupės, kurios pakeistos fluoru, yra, pvz., alkilo grupės, nurodytos aukščiau su 1-3 H, pakeistomis į halogeną, kurie yra alkilai su tiesia ir prisotinta grandine arba išsišakojusia ir prisotinta grandine, pvz., CH_2CHFCH_3 , $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CF_2CH_2$ ir t. t.

I formulėje alkilo grupės, kurios pakeistos hidroksigrupe, yra, pvz.,

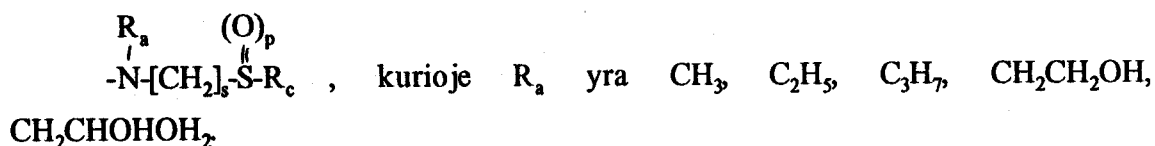


I formulėje cikloalkilo grupės yra, pvz., ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas.

I formulėje alkilcikloalkilo grupės yra, pvz., $\text{CH}_2\text{-}\triangle$, $\text{CH}_2\text{-}\diamond$, $\text{CH}_2\text{-}\square$

I formulėje pakeista fenilo grupė pakeista vienu pakaitalu orto-, meta- arba para- padėtyje arba dviem pakaitalais vienodais ar skirtingais 2,3- padėtyse, 2,4- padėtyse, 2,5- padėtyse, 2,6- padėtyse, 3,4- padėtyse arba 3,5- padėtyse arba trimis pakaitais, vienodais ar skirtingais 2,3,4- padėtyse, 2,3,5- padėtyse, 2,3,6- padėtyse ir 3,4,5- padėtyse.

Pranašesnės junginių grupės, atitinkančios šiam išradimui, yra junginiai, kuriuose, kai X yra O, CH_2 , CHOH , CONH , NH , n lygus 0, 1. Y yra CHOH , $(\text{CH}_2)_m$, kur $m=0, 1$. Z yra vandenilis, A yra grupė

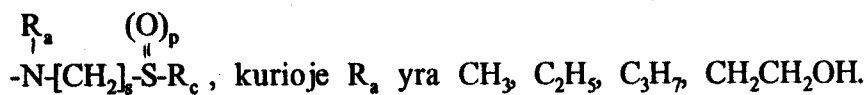


s lygus 3, 4.

p lygus 0, 1.

R_c yra C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$, ciklopropilmetilas arba nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F, OCH_3 , OC_2H_5 .

Ypač teikiama pirmenybė junginių grupėms, atitinkančiomis šiam išradimui yra junginiai, kuriuose, kai $n=1$, Y yra CHOH , $(\text{CH}_2)_m$, kur $m=1$. Z yra vandenilis, A yra grupė



s=3, 4.

p=0,1

R_c nepakeista fenilo grupė arba fenilo grupė, pakeista OH, F, OCH_3 , OC_2H_5 .

Kitomis tinkamiausiomis šio išradimo junginių grupėmis yra tos, kuriose, kai X yra CH_2 , n lygus 0, 1. Y yra CHOH , $(\text{CH}_2)_m$, kur $m=0, 1$. Z yra vandenilis, A yra šios formulės grupė:

$$\begin{array}{c} R_a \quad (O)p \\ | \quad \quad | \\ -N[CH_2]_s-S-R_c \end{array}$$
 , kurioje R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CH_2OH , $CH_2CHOHCH_2$

$s=3$

$p=0,1$

R_c yra C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CHFCH_3

Ketvirtiniai azoto junginiai gali būti gauti iš aukščiau nurodytų junginių alkilinant amino grupę.

Pranašiais junginiais yra šie:

1. 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
2. 4-[3-[etil[3-(fenilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
3. 4-[2-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-1-hidroksietil] benzonitrilas.
4. 4-[2-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-1-hidroksietil] benzonitrilas.
5. 2-[3-[3-(4-cianofenoksi)-2-hidroksipropil]etilamin]propil]tio] benzamidas.
6. 4-[3-[etil[3-[(hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
7. 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi] benzonitrilas.
8. 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi] benzonitrilas-5-oksilas.
9. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil] benzonitrilas.
10. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil] benzonitrilas.
11. 4-[3-[etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino] benzonitrilas.
12. 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino] benzonitrilas.
13. 4-ciano-N-[N"-izopropil-N'(3-propiltio)propil]amino-etilbenzamidas.
14. 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.
15. 4-[3-etil[3-[(3-fluorfenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilas.

Ypač pranašesniais junginiais yra:

1. 4-[3-[etil[3-(feniltio)propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
2. 4-[3-[etil[3-(fenilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
3. 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.
4. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil] benzonitrilas.
5. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil] benzonitrilas.

6. 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas.

Ypatingais gerais junginiais yra :

1. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propiltio)propil]amino]butil] benzonitrilas.
2. 4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil] benzonitrilas.

Daugelyje atvejų I formulės junginiai yra stereoizometrinėse formose, be to tos formos yra, pvz., optinis izomerizmas, geometrinis izomerizmas ir molekulių konformacijos.

Tretiniai aminai, atitinkantys šiam išradimui, gali būti kvaternizuojami žemesne alkilo grupe ir ketvirtiniai amino junginiai turi tokį patį efektą, kaip ir tretiniai junginiai.

Nauji junginiai, atitinkantys šiam išradimui, gali būti naudojami kaip terapinės priemonės stereocheminių mišinių pavidalu arba grynose stereocheminėse formose.

Farmaciniai preparatai

Klinikinėje praktikoje junginiai, atitinkantys šiam išradimui, paprastai įvedami į organizmą oraliniu būdu, per tiesiąją žarną arba injekcijoms paruoštomis vaistinėmis formomis, įjungiančiomis aktyvų ingredientą arba laisvos bazės pavidalu, arba farmaciškai tinkamos netoksinės adityvios druskos pavidale, pvz., hidrobromido, hidrochlorido, fosfato, sulfato, sulfonato, sulfamato, citrato, laktato, maleato, tartrato, acetato ir pan., kartu su farmaciškai tinkamais nešėjais.

Sąvokos, susijusios su naujais junginiais, atitinkamai šiam išradimui, kaip bendruose aspektuose taip ir atskiruose, apima kaip laisvą amino bazę, taip ir rūgštinių adityvias druskas, jeigu kontekstas, kuriame šios sąvokos naudojamos, neprieštarauja duotai koncepcijai.

Nešėju gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas skiediklis ar kapsulė. Šie farmakologiniai preparatai sudaro kitą duoto išradimo aspektą. Paprastai

aktyvi medžiaga sudaro nuo 0.1% iki 99% preparato svorio, konkrečiai nuo 0.5% iki 20% preparatų svorio, skirtų injekcijai, ir nuo 2% iki 50% preparatų svorio, skirtų panaudoti oraliniu būdu.

Kad gautume farmakologinį preparatą turintį junginį, atitinkantį duotam išradimui, vienkartinės dozės pavidalu tinkančios panaudoti oraliniu būdu, parinktas junginys gali būti sumaišomas su kietu miltelių pavidalo nešėju, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolais, tokiais kaip bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas, celiuliozės dariniais, želatinu arba kitais tinkančiais ekocipi tablečių preparatais, ir su tepalinėmis medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natristearilfumaratas, polietilenglikolio tipo parafinai, ir kiti, ir po to šis mišinys presuojamas į tabletes. Jei tabletės būtinos su apdangalu, tai šerdis, gauta kaip parašyta aukščiau, gali būti padengta cukrumi arba paprastu plėvele dengiančiu polimeru.

Į šias dangas gali būti įdėti dažai tam, kad būtų lengva atskirti tabletes, turinčias skirtingas aktyvias medžiagas arba įvairius kiekius aktyvaus junginio.

Kad paruoštume želatino kapsules (perlo pavidalo uždaras kapsules), susidedančias iš želatino ir, pvz., glicerino, o taip pat aktyvi medžiaga gali būti sumaišoma su augaliniu aliejumi, gaminant analogiškas uždaras kapsules. Kieto želatino kapsulės gali turėti savyje aktyvios medžiagos granuliatų kombinacijoje su kietu susmulkintu nešėju, tokiu kaip laktozė, sacharozė, manitas, krakmolai (pvz. bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai, amilopektinas), celiuliozės dariniai arba želatinas ar kiti farmakologiškai tinkantys komponentai. Dozavimo forma, įvedant per tiesiąją žarną, gali būti pagaminta žvakių pavidalu, įjungiant aktyvią medžiagą į mišinį kartu su riebiu pagrindu, ar želatino kapsulių pavidalu, įjungianti aktyvią medžiagą į mišinį su augaliniu ar parafino aliejumi.

Skysti preparatai, skirti naudojimui oraliniu būdu gali būti sirupų ar suspensijų pavidalu, pvz., tirpalų, turinčių apytikriai nuo 0.2% iki 20% aktyvios medžiagos svorio, aprašyto čia, ir pusiausvyrą sudaro cukraus spiritai ir vanduo, norint sumaišyti su etanolio, glicerino ir propilenglikoliu. Tokie skysti preparatai gali turėti dažančias medžiagas, skonines medžiagas, sachariną

ir tirštintojo vaidmenyje tokias medžiagas kaip karboksimetilceliuliozė, oksipropilmetilceliuliozė ir kt.

Tirpalai parenteraliniam įvedimui injekcijų pavidalu gali būti paruošti kaip vandeninis tirpalas arba kaip aktyvios medžiagos vandenyje tirpios farmaciniu požiūriu tinkamos druskos, koncentracija priintimesnė apytiksliai nuo 0.5% iki 10% svorio. Šiuose tirpaluose gali būti stabilizuojantys agentai ir/arba buferiniai agentai, ir gali būti paruošti ampulėse įvairioms vienkartinėms dozėms.

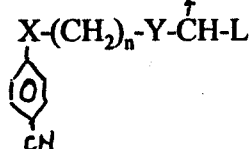
Šių junginių tinkamos dozės skirtos įvedimui oraliniu būdu, atitinkamai šiam išradimui yra nuo 1 iki 300 mg 1-4 kartus per dieną. Geriau 20-80 mg 1-4 kartus per dieną.

Gavimo būdai

Junginiai, atitinkantys šiam išradimui, gali būti gaunami vienu iš sekančių būdų:

A. I formulės junginiai, kuriuose A yra

$$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N[CH_2]_4-S-R_c \end{array} \begin{array}{c} (O)_p \\ || \\ S \end{array}$$
, kurioje X, Y, Z n, s, p, R_a, R_c nurodyti aukščiau gali būti gauti reaguojant junginiui formule:



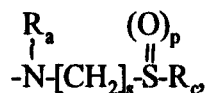
kurioje L pažymi atskeliamą grupę, tokią kaip chloras, bromas, jodas, meziloksi ar toziloksi, su formulės junginiu



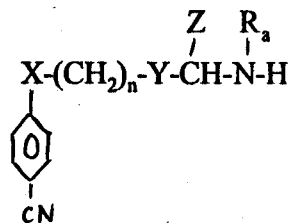
Ši reakcija paprastai vyksta tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonitrilas ar N, N-dimetilformamidas.

Įvedama tinkama organinė arba neorganinė bazė, tokia kaip trietilaminas arba kalio karbonatas. Po to mišinys šildomas 40-100°C tol, kol reakcija nepasibaigia, po ko produktas gali būti išskirtas ir išvalytas įprastais būdais.

B. I formulės junginiai, kuriuose A yra



kurioje X, Y, Z n, s, p, R_a, R_c nustatyti aukščiau gali būti gauti reaguojant junginiui formule:



su junginiu formule:



kurioje L yra atskeliama grupė, tokia kaip chloras, bromas, jodas, meziloksi ar toziloksi ir S, p ir R_c nustatyti aukščiau.

Ši reakcija paprastai vyksta tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonitrilas, izopropanolis arba N, N-dimetilformamidas. Į mišinį įvedamas tinkama organinė arba neorganinė bazė (rūgšties akceptorius) toks kaip trietilaminas ar kalio karbonatas. Po to mišinys šildomas 40-100°C iki tol, kol reakcija įvyks pilnai, po ko produktas gali būti išskirtas ir išvalytas įprastu būdu.

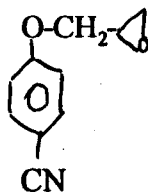
C. I bendros formulės junginiai, kurioje p yra sveikas skaičius lygus 1 ar 2, gali būti gauti I formulės junginio parūgštinimu, kur p lygus 0. Tuo atveju, kai substratu yra aminos, jis gali būti neutralizuotas atitinkama rūgštimi, pvz. para-toluolsulfurūgštimi tirpiklyje, kuriame druska gali ištirpti, pvz., etanolyje. Kai turi gautis sulfoksidą (p=1), temperatūra turi būti palaikoma ribose nuo -20 iki 0°C. Kada turi gautis sulfonas (p=2), temperatūra turi būti nuo 20 iki 80°C.

D. I formulės junginiai, kurioje X yra O, n=1.

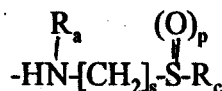
Y yra CHOH.

Z yra H, p=1 ir 2.

R_a , R_c ir S turi tas pačias reikšmes, kaip nurodytos aukščiau, gali būti gauti reaguojant junginiui, formule:

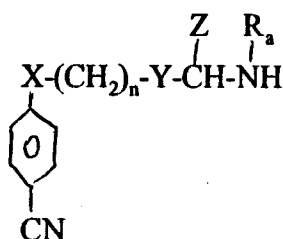


su junginiu formulės:



kur R_a , R_c , S ir p turi nurodytas aukščiau reikšmes.

Tarpiniai junginiai



II

kurioje X yra O , CH_2 , $CHOH$, CO , $CONH$, NH , S , SO arba SO_2 , n yra sveikas skaičius lygus 1 ar 2.

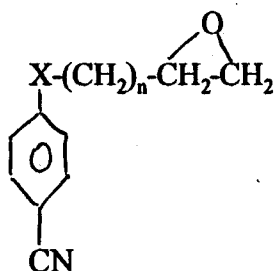
Y yra $(CH_2)_m$, $CHOH$, $CHOCH_3$, $CHNHR$ arba CHF .

m yra sveikas skaičius lygus 0 arba 1, ir R yra vandenilis, metilas arba etilas.

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti alkilo grupė su tiesia ar šakota anglies grandine, turinčia 1-3 C atomus.

R_a yra hidroksialkilas arba alkilas su tiesia ar šakota grandine, turinčia 1-4 vandenilio atomus, ir esant norui pakeista vienu ar keliais fluoro atomais. Vertingais tarpiniais produktais yra gavimas I formulės junginių pagal būdą A. Šie tarpiniai junginiai yra nauji produktai ir sudaro dalį šio išradimo.

II formulės junginiai gaunami chemine sąveika junginiui formulės:

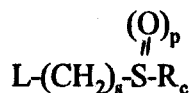


su junginiu formulės R_a-NH_2 , kurioje X, n ir R_a turi reikšmes, kurias nustatytos aukščiau.

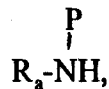
Kitais vertingais tarpiniais produktais yra:



kur R_a , R_c s ir p turi nurodytas aukščiau reikšmes. Tokie tarpiniai junginiai paprastai gaunami chemine reakcija junginio formulės:



kur L yra chloras, bromas, jodas, meziloksi arba toziloksi su aminu formulės:



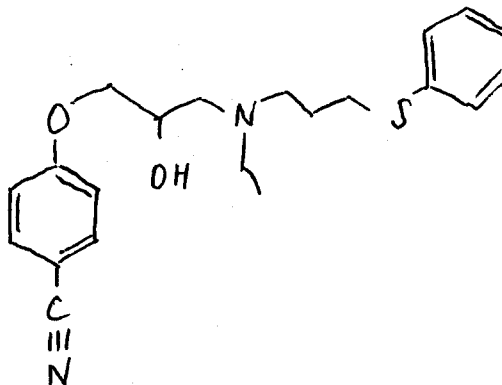
kur P yra lengvai pašalinama apsauginė grupė.

Tokia pat procedūra gali būti atlikta analogiškai procedūrai B.

Darbo pavyzdžiai

Pavyzdys 1.

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



20

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

86.0 g 4-(oksiranilmetoksi) benzonitrilo ištirpinama 250 ml acetonitrile ir sumaišoma autoklave su 29.7 g etilamino. Mišinys kaitinamas verdančio vandens vonioje per naktį, išgarinamas ir likęs po garinimo preparatas ištirpinamas 2 mol druskos rūgšties. Šis druskos-vandens sluoksnis du kartus perplaunamas paprastu eteriu, pašarminama 10 mol natrio hidroksidu ir ekstrahuojama trimis dichlormetano porcijomis.

Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinami natrio sulfatu ir išgarinami. Kietas likęs produktas du kartus perkristalizuojamas iš diizopropilo eterio: acetonitrilo mišinio (9:1). 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi] benzonitrilo išeiga 57 g.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 14.38, 43.93, 51.28, 67.60, 70.77, 104.31, 115.26, 119.00, 133.93, 161.93 m. d.

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

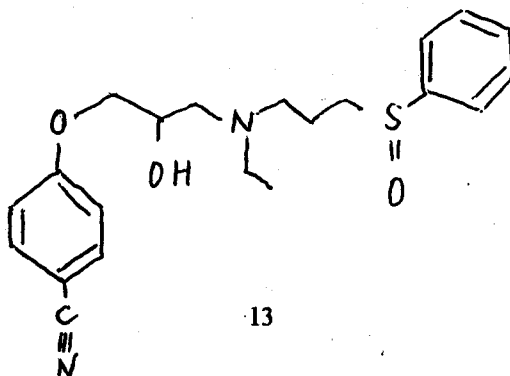
5.0 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi] benzonitrilo ir 4.0 g 1-chlor-3-(feniltio) propano ištirpinama 70 ml acetonitrile ir sumaišoma su 6.4 g kalio karbonato ir 6 g natrio jodido. Mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, filtruojamas, išgarinamas ir likęs po išgarinimo produktas ištirpinamas 2 mol druskos rūgšties. Šis vandens-rūgšties sluoksnis perplaunamas dvejomis porcijomis paprasto dietilo eterio, pašarminamas 10 mol natrio hidroksido ir ekstrahuojamas trimis dichlormetano porcijomis.

Dichlormetano junginių sluoksniai išdžiovinami natrio sulfatu ir išgarinami. Likęs riebalinis produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje, užpildytoje silikagėliu. Nurodyto pavadinime junginio išeiga 2.1 g.

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.

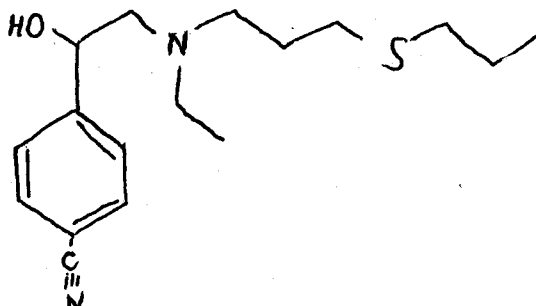


4 g 4-[3-etil[3-(feniltio)propil]amino-2-hidroksi] benzonitrilo ir 1 g para-toluolsulfarūgšties sumaišome 50 ml etanolo. Mišinys atšaldomas iki -10°C ir nedidelėmis porcijomis sudedama 21 g meta-chlorbenzoinės rūgšties. Mišinys maišomas 30 min, esant -10°C temperatūrai ir 1 val. kambario temperatūroje, o po to išgarinamas. Likęs po išgarinimo produktas ištirpinamas trimis natrio karbonato porcijomis, du kartus vandeniu ir po to išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir išgarinamas. Po išgarinimo likę 3.8 g alyvos išvaloma chromatografinėje kolonėlėje ir gaunama 3.1 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.37, 11.49, 19.97, 20.19, 47.52, 52.14, 52.48, 54.72, 55.02, 56.25, 56.32, 129.19, 130.02, 133.87, 144.03, 144.21, 162.00 m. d.

Pavyzdys 3

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



1.5 g 4-[2-(feniltio)-1-hidroksietil] benzonitrilo, 2.1 g kalio karbonato, 1.7 g 1-brom-3-(propiltio)-propano sumaišoma 50 ml acetnitrilo ir kaitinama su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Mišinys filtruojamas ir išgarinamas, o likęs po nugarinimo produktas ištirpinamas 2 mol druskos rūgšties. Vandens-druskos sluoksnis du kartus perplaunamas paprastu eteriu, pašarminamas 10 mol natrio hidroksido, ir ekstrahuojamas trimis dichlormetano porcijomis.

Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinami natrio sulfatu, filtruojami ir išdžiovinami. Likęs 2.2 g alyvos atskiriama chromatografinės kolonėlės pagalba. Gaunama 1.7 g nurodyti pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.31, 13.05, 22.51, 26.68, 29.43, 33.92, 47.04, 51.81, 61.85, 68.54, 110.51, 118.39, 126.05, 131.60, 147.92 m. d.

Pavyzdys 4

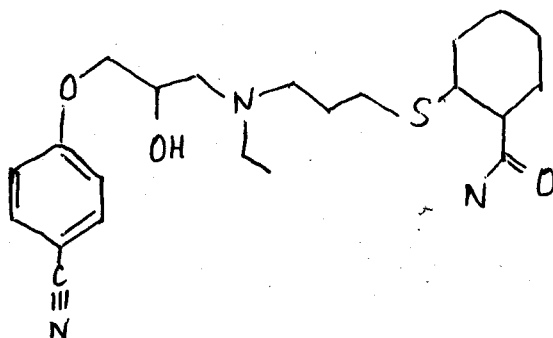
4-[2-etil[3-(propilsulfinil)propil]amino-1-hidroksietil] benzonitrilas

0.9 g 4-[2-etil[3-(propiltio)propil]amino-1-hidroksietil] benzonitrilo parūgština 0.7 g meta-chlorbenzoine rūgštimi analogiškai 2 pavyzdžiui. Išeiga 0.7 g nurodyto pavadinime 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 benzamidas

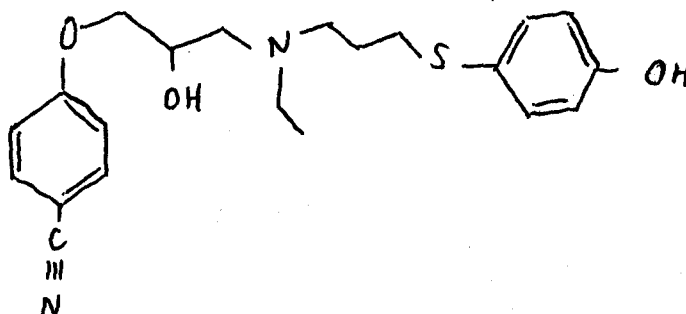


5.5 g 2-(3-chlorpropiltio) benzamido, 5.3 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksi]-benzonitrilo, 66 g kalio karbonato ir 7.2 g natrio jodido sumaišo 100 ml acetonitrilo ir kaitina su grįžtamu šaldytuvu dvi dienas. Mišinys filtruojamas ir nugarinamas, o likęs po nugarinimo produktas tirpinamas 1 mol sieros rūgštis. Vandens-rūgštis sluoksnis po to du kartus perplaunamas paprastu eteriu, pašarminamas 10 mol natrio hidroksido ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis junginys išdziobinamas natrio sulfatu, apdorojamas aktyvuota anglimi, filtruojamas ir nugarinamas. Likęs po nugarinimo produktas 8.7 g išskiriamas chromatografinėje kolonėlėje. Išeiga : 4.5 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.10, 26.90, 41.48, 47.37, 50.28, 58.04, 66.07, 70.38, 103.56, 114.99, 118.81, 120.09, 124.22, 125.17, 126.15, 131.45, 133.49, 139.72, 161.79, 164.98 m. d.

Pavyzdys 6

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

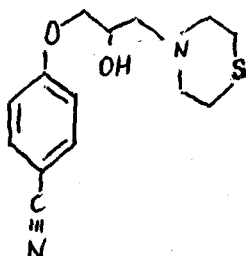


5.0 g 4-[3-(etilamino)-2-hidroksipropoksi] benzonitrilo ir 4.0 g 4-[(3-chlorpropil)tio]-fenilo tirpimama 70 ml acetonitrile ir sumaišoma su 6.4 g kalio karbonato ir 8.0 g natrio jodido. Mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, filtruojamas, garinamas ir likęs po nugarinimo produktas ištirpinamas 2 mol druskos rūgšties. Šis vandens-rūgšties sluoksnis perplaunamas dvejomis porcijomis paprasto dietilo eterio, pašarminamas 10 mol natrio hidroksido ir ekstrahuojamas trimis dichlormetano porcijomis. Sujungti dichlormetano sluoksniai išdžiovinami natrio sulfatu ir išgarinami. Likęs aliejinis produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje, užpildytoje silikagėliu. Išeiga: 3.6 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.56, 26.46, 33.76, 47.60, 51.94, 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-tiamorfolinil)propokso] benzonitrilas



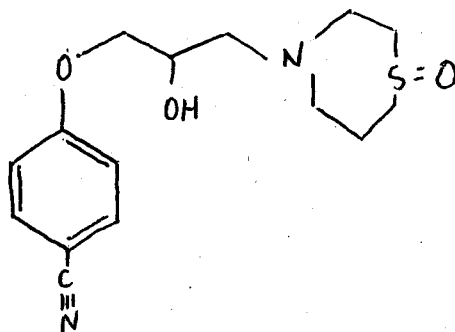
4-(oksiranilmetoksi)-juenzonitrilo (10.0 g, 56.8 mol) tirpalas ir tiomorfolinas (7.0 g, 67.8 mol) 2-propanole (100 ml) maišomi per naktį

kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas. Likusi alyva tirpinama druskos rūgštyje (50 ml, 2 mol) ir ekstrahuojama du kartus paprastu dietilo eteriu. Vandens-rūgšties tirpalas apdorojamas natrio karbonato tirpalu. Vandens-šarminis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus metileno chloridu. Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis išgarinamas. Neapdorota alyva kristalizuojama iš diizopropileterio-metileno chlorido santykiu 9:1. Išeiga: 8.85 g (56%) nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 27.80, 55.17, 80.21, 64.11, 70.35, 104.15, 115.18, 118.90, 133.31, 131.84 m. d.

Pavyzdys 8

4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]-benzonitrilas,
S-oksidas

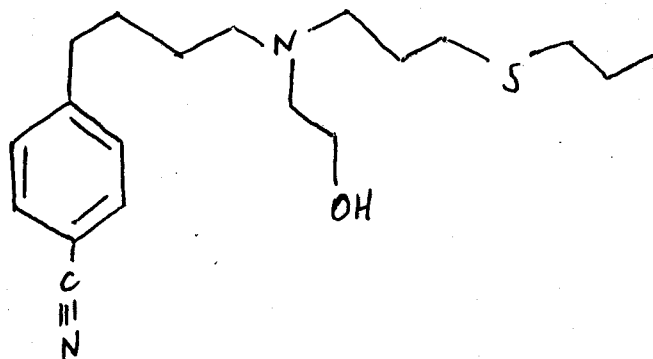


Į atšaldytą ledą 4-[2-hidroksi-3-(4-tiomorfolinil)propoksi]benzonitrilo tirpalą (5.57 g, 20 mol) metileno chloridą (50 ml) įvedama toluol-4-sulfurūgštis (3.80 g, 20 mol) ir po 5 min įvedama 3-perchlorbenzoinė rūgštis (3.80g, 22 mol). Tirpalą maišo kambario temperatūroje visą naktį. Gauta suspensija apdorojama garinant tirpiklį. Likęs po garinimo produktas apdorojamas druskos rūgštimi (20 ml, 2 mol) ir ekstrahuojamas du kartus dietilo eteriu. Vandens-rūgšties sluoksnis apdorojamas natrio hidroksidu. iki pH=12 ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir išgarinamas. Produkto išeiga: 5.3 g bespalvės kietos medžiagos pavidalu. Po perkristalizavimo iš metileno chlorido pridant diizopropilo eterio, gaunamas nurodytas pavadinime junginys (4.7 g, 80%) bespalvių kristalų pavidale, lyd. t. 130-131°C.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 43.75, 45.06, 46.15, 46.21, 60.10, 65.81, 70.19, 104.18, 115.17, 118.88, 133.83, 161.76 m. d.

Pavyzdys 9

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



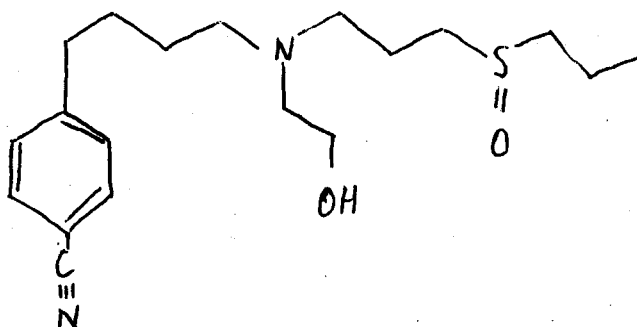
5.0 g 4-[4-[(2-hidroksietil)amino]butil] benzonitrilo ir 4.9 g 1-brom-3-(propiltio) propano ištirpinama 50 ml izopropanolio. Pridedama 6.3 g kalio karbonato ir mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu visą naktį, o po to filtruojamas ir garinamas. Likusi alyva išvaloma chromatografine kolonėle. Išeiga 4.3 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 13.17, 22.64, 26.45, 26.76, 20.35, 29.64, 34.04, 35.60, 62.44, 53.32, 55.52, 58.40, 109.32, 118.69, 128.67, 131.80, 147.77 m. d.

Pavyzdys 10

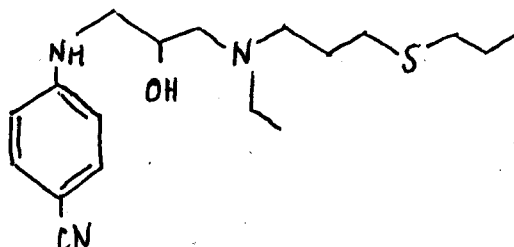
4-[4-[(2-hidroksietil)-[3-(propilsulfinil)propil]amino]butil] benzonitrilas parūgštinamas 2.2 g meta-chlornadbenzoine rūgštimi analogiškai pavyzdžiui 2. Išeiga nurodyto pavadinime junginio sudaro 0.8g.

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, 312.01, 148.84 m. d.



Pavyzdys 11

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

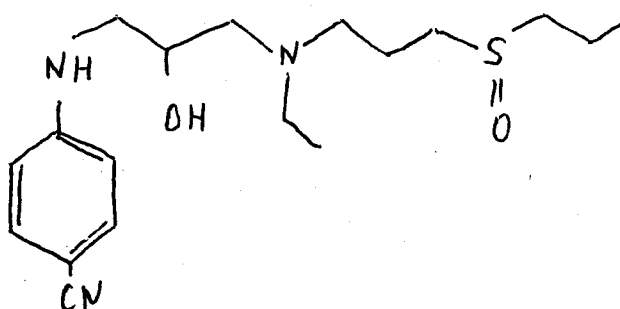


4-[(oksiranilmetil)amino] benzonitrilo (4.7 g, 27 mol) tirpalas ir N-etil-3-(propilrio)-1-propanomino (4.4 g, 27 mol) tirpalas 2-propanolyje (60 ml) kaitinami su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpiklis išgarinamas ir likęs po išgainimo produktas valomas chromatografinėje kolonėlėje, užpildytoje silikagėliu. Išeiga: 3.2 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.50, 13.25, 22.70, 26.86, 20.67, 34.15, 46.55, 47.44, 52.26, 57.38, 65.62, 98.15, 112.17, 120.30, 133.38, 151.47 m. d.

Pavyzdys 12

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



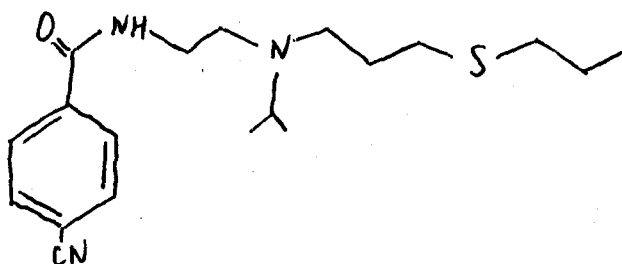
4-[[3-[etil-3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]-animo] benzonitrilo (2.0 g, 5.9 mol) tirpalą ir toluol-4-sulforūgšties (23 g, 11.9 mol) 50 ml etanolio

maišoma pusę valandos, esant kambario temperatūrai. Mišinys atšaldomas iki -10C ir pridedama kietos 3-perchlorbenzoinės rūgšties per 30 min. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Pridedama kieto kalcio hidroksido (12 g, 16.4 mol), po ko 15 min mašoma. Po filtravimo ir nugarinimo gaunamas tepalinis produktas. Po išvalymo chromatografinėje kolonėlėje, užpildytoje silikagėliu, gaunamas nurodytas pavadinime junginys, kurio išeiga 1.0 g.

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, 120.38, 133.33, 161.56 m. d.

Pavyzdys 13

4-ciano-N-[N'-izoprofil-N'-(3-propiltio)propil]amino]-etilbenzamidais



a) N-Acetil-N'-izopropil-N'-benzildiaminoetanas

N-acetil-N'-benzildiaminoetano tirpalas (19.2 g, 0.1 mol) ir 2-brompropanas (12.3 g, 0.1 mol) 150 ml acetonitrilo šildoma su grįžtame šaldytuvu kartu su 15 g smulkiai susmulkinto K_2CO_3 visą naktį. Tirpalas filtruojamas ir sausai nugarinamas. Produkto išeiga 23.5g (0.1 mol, 100%) geltonos alyvos pavidale.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 17.89, 23.03, 37.40, 48.06, 49.87, 53.69, 126.85, 128.29, 128.348, 140.75, 169.71 m. d.

b) N-Acetil-N'-izopropildiaminoetanas

I N-acetil-N'-izopropil-N'-benzildiaminoetano tirpalą (23.5 g, 0.1 mol) ir 200 ml etanolio įvedama 1.5 g Pd/C (5%) ir tirpalas hidrogenizuojamas esant atmosferiniam spaudimui (23 litrai sugerto H_2). Tirpalas filtruojamas ir sausai išgarinamas. Išeiga: 14.5 g (0.1 mol, 100%) blyškiai geltonos alyvos.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 21.07, 23.13, 38.09, 45.67, 49.74, 171.09 m. d.

c) N-Acetil-N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propildiaminometanas

14.5 g (0.1 mol) N-acetil-N'-izopropildiaminoetano tirpalas ir 19.8 g (0.1 mol) 1-brom-(3-propiltio)propano šildoma su grįžtamu šaldytuvu per naktį su 18 g (0.13 mol) K_2CO_3 , 200-uose ml acetnitrilo. Tirpalas filtruojamas ir sausai nugarinamas. Išeiga: 15.0 g (58 mol, 58%) rudai-geltonos alyvos pavidalu.

BMR: $^{13}C(CDCl_3)$: 13.44, 17.89, 22.93, 23.25, 28.60, 29.90, 34.41, 37.54, 48.00, 48.54, 49.54, 169.85 m. d.

d) N-izopropil-N-(propiltio)propildiaminoetas

15.0 g (58 mol) N-acetil-N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propildiaminoetano tirpalas ir 3.83 g (58 mol, 85%) KOH 100 ml n-butanolio šildoma su grįžtamu šaldytuvu 20 val. Butanolis pašalinamas garinant, ir likęs po garinimo produktas ištirpinamas vandenyje. Vandeningas tirpalas ekstrahuojamas paprastu eteriu (4x50 ml). Eterinė fazė išdžiovinama (virš Na_2SO_4) ir sausai išgarinama. Išeiga 10.2 g (47 mol, 81%) geltonos alyvos pavidalu.

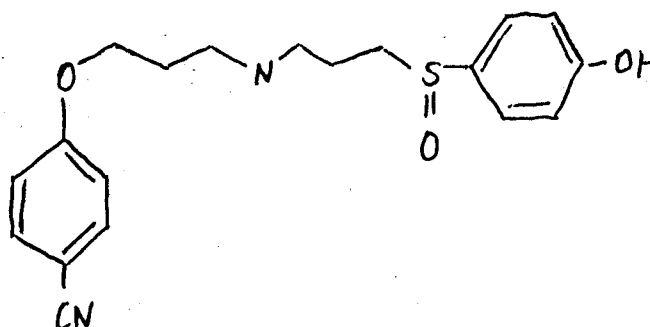
BMR: $^{13}C(CDCl_3)$: 13.35, 17.94, 23.11, 28.97, 29.72, 34.11, 40.53, 48.85, 49.96, 52.58 m. d.

e) 4-Ciano-N-[N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil]amino-etilbenzamid

Į atšaldytą (-5°C) suspensiją 6.8 g (46.2 mol) 4-ciano benzoinės rūgšties 100 ml etilacetato įvedama 6.32 g (46.2 mol) izobutilchlorformiato per 30 min. Gauta suspensija papildoma 10.1 g (46.2 mol) N-izopropil-N-(propiltio)propildiaminoetano prie -5°C. Po sumaišymo, vienos valandos laikotarpyje, skaidrus tirpalas įpilamas į vandenį ir mišinys ekstrahuojamas paprastu eteriu (4x50 ml). Eterinis tirpalas valomas chromatografinė kolonėle (silikagėlis, CH_2Cl_2 /Metanolis = 9:1). Išeiga: 10.1 g (29.1 molio, 63) labai blyškiai geltonos alyvos.

BMR: $^{13}C(CDCl_3)$: 13.37, 17.82, 22.82, 23.30, 29.90, 34.39, 37.67, 47.55, 48.45, 49.46, 114.74, 117.99, 127.52, 132.31, 138.65, 165.23 m. d.

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



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

Į natrio hidroksido tirpalą (0.9 g 25 ml dioksano) įveda 4-[3-[etil[3-[(4-hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilo (3.4 g, 8.8 mol) ir tetrabutilamonio bisulfatą. Į gautą tirpalą lašais įvedamas acetilchloridas (0.78 g, 10 mol), ištirpintas 10 ml dioksano. Tirpalas maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Po filtravimo ir išgainimo likęs produktas ištirpinamas metileno chloride, apdorojama medžio anglimi ir filtruojama per celitą. Tirpiklis išgarinamas. Gaunamas nurodytas pavadinime junginys, kurio išeiga 3.8 g.

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

4-[3-[3-[4-(acetiloksi)fenil]tio]propil]etilamino]-2-hidroksipropoksi]benzonilo (3.80 g, 8.8 mol) tirpalą ir toluol-4-sulforūgšties (1.67 g, 8.8 mol) 10 ml etanolio, maišoma ir greitai atšaldoma iki -15C. Į atšaldytą tirpalą pridedama 3-perchlorbenzoinės rūgšties (2.05 g, 8.8 mol) tirpalo 10 ml etanolio. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 val. Įvedamas natrio hidroksidas (8.8 g, 0.22 mol) ir tirpalas maišomas 1 val. Po to su druskos rūgštimi pH pasiekiamas iki 7.

Po išgarinimo likęs produktas apdorojamas 2 mol druskos rūgšties ir praplaunamas dietilo eteriu. Vandens-rūgšties sluoksnis apdorojamas natrio hidroksidu iki pH = 9 ir ekstrahuojama trimis etilacetato porcijomis. Sujungtos etilacetatinės frakcijos išdžiovinamos natrio sulfaru ir išgarinamos. Likęs po

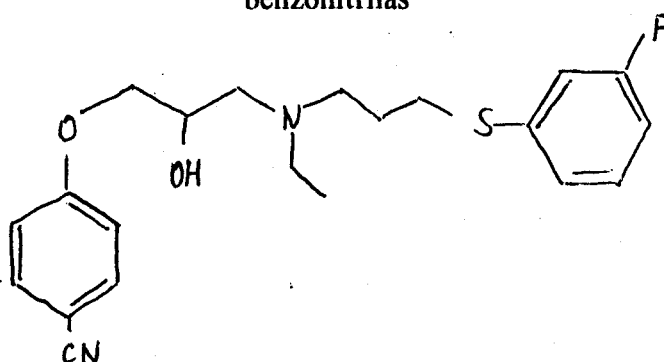
80

ošgarinimo tepalinis produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis). Išeiga: 0.9 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.29, 11.40, 20.34, 20.52, 47.53, 52.00, 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 m. d.

Pavyzdys 15

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



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

Suspensija 1-brom-3-chlorpropano (6.5 g, 41 mol), 3-merkaptofluorbenzolo (5.3 g, 41 mol) ir kalio karbonato (11.3 g) acetonitrile (60 ml) šildoma su grįžtamu šaldytuvu per visą naktį. Suspensija filtruojama ir išgarinama. Likęs po išgarinimo produktas ištirpinamas metileno chloride, praplaunamas natrio hidroksidu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas. Išeiga: 3.4 g nurodyto pavadinime 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 m. d.

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

Suspensija 4-[(3-etilamino)-2-hidroksi]benzonitrilo (5 g, 23 mol) ir 1-chlor-[(3-fluorfenil)tio]-propano (4.65 g, 23 mol) ir kalio karbonato (6.35 g) acetonitrile (70 ml) šildoma su grįžtamu šaldytuvu visą naktį. Gauta suspensija filtruojama ir išgarinama. Likęs po garinimo produktas ištirpinamas 2 mol druskos rūgštyje, praplaunamas dietiliniu eteriu ir ekstrahuojamas metileno

81

chloridu (3x75 ml). Ekstraktas apdorojamas 2 mol natrio hidroksido. Vyksta fazių dalijimasis ir organinė fazė išdžiovinama natrio sulfatu ir išgarinama. Išeiga: 6.85 g nurodyto pavadinime junginio.

BMR: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 11.43, 26.22, 30.77, 47.48, 52.13, 56.05, 65.97, 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 m. d.

Farmokologinės kompozicijos pavyzdys

Esantys žemiau pavyzdžiai iliustruoja farmacinių kompozicijų su junginiais paruošimą sutinkamai šiam išradimui. Sąvoka "aktyvi medžiaga" reiškia aktyvų junginį, atitinkantį šį išradimą arba jo druską.

Receptūra A. Minkštos želatino kapsulės

500 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 500 g kukurūzų aliejaus, po to šiuo mišiniu pripildomos minkštos želatino kapsulės, be to, kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg mišinio (t. y. 50 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra B. Minkštos želatino kapsulės

500 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 750 g arachisų aliejaus, po to šiuo mišiniu pripildomos minkštos želatino kapsulės, be to, kiekvienoje kapsulėje yra 125 g mišinio (t. y. 50 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra C. Tabletės

50 kg aktyvios medžiagos sumaišoma su 20 kg silicio rūgšties prekiniu pavadinimu Aerosilas. Į šį mišinį įmaišoma 45 kg bulvių krakmolo ir 50 kg laktozės, ir mišinys sudrėkinamas krakmolo pasta, kuri gauta iš 5 kg bulvių krakmolo ir distiliuoto vandens, po to mišinys granuliuojamas per sietą (rėtį). Granulės išdžiovinamos ir persiojamos, po to į jas primaišoma 2 kg magnio stearato. Gautas mišinys presuojamas į tabletes, kurių kiekvienos svoris 172 mg.

12

Receptūra D. "Šnypščiančios" tabletės, išskiriančios dujų burbuliukus

100 g aktyvios medžiagos, 140 g smulkiai susmulkintos citrinos rūgšties, 100 g smulkiai susmulkinto natrio bikarbonato, 3,5 g mangio stearato ir aromatingos medžiagos (pagal pageidavimą) sumaišomos tarpusavyje, ir mišinys presuojamas į tabletes, kurių kiekvienos svoris 100 mg aktyvios medžiagos.

Receptūra E. Prolonguoto veikimo tabletės

200 g aktyvios medžiagos lydomos kartu su 50 g stearino rūgšties ir 50 g karnaubo vaško. Mišinys, gautas tokiu būdu, atšaldomas ir susmulkinamas į daleles ne didesnes 1 mm (diametre). Gautas tokiu keliu mišinys sumaišomas su 5 g magnio stearato ir presuojamas į tabletes, kurių kiekvienos svoris po 305 mg. Kiekvienoje tabletėje, tokiu būdu, yra 200 mg aktyvios medžiagos.

Receptūra F. Tirpalas injekcijoms

Aktyvi medžiaga	3.0 mg
Natrio piro sulfitas	0.5 mg
Dinatrio edelatas	0.1 mg
Natrio chloridas	8.5 mg
Sterilizuotas vanduo injekcijoms	iki 1.0 ml

Receptūra G. Kietos želatino kapsulės

10 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 400 g laktozės, po to į mišinį įdedame 2 g magnio stearato. Po to mišiniu pripildomos kietos želatino kapsulės, kurių kiekviena turi 206 mg mišinio (t. y. 5 mg aktyvios medžiagos).

Receptūra H. Tabletės

50 g aktyvios medžiagos sumaišoma su 1500 g laktozės, 200 g mikrokristalinės celiuliozės ir 10 g magnio stearato. Po to presuojamos tabletės, turinčios 5 mg aktyvios medžiagos, o branduolio svoris 176 mg.

Farmokologija

Vaistai, iššaukiantys repoliarizacijos proceso sulėtėjimą ir tuo pačiu prailginantys periodą, kurio metu širdis nepajėgi reaguoti į naujus stimulus (taip vadinamas efektyvus refraktorinis periodas) yra antiaritminio veiksnio III klasės preaparatai (Vaughan Williams, 1970, 1984). Šis efektas gali būti užregistruotas kaip mikrokardialinių ląstelių potencialinio veiksmo prailginimas, ir jis gali būti išmatuotas tiesioginiu transmembraninio potencialo išmatavimu arba monofazinio potencialo veiksmo registracija. Junginiai, atitinkantys šį išradimą, tiriama sekančiu būdu.

Jūrų kiaulyčių patinėliai anestezuojami barbituratu ir ventiliuojami kambario oru, stebint dujų kiekį kraujyje. Širdis apnuoginama torakotomijos būdu ir nupjaunami klajokliniai nervai. Registruojama standartinė elektrokardiograma, uždedant elektrodus ant odos, ir monofazinio potencialo veiksmas (MAR) registruojamas nuo epikardialinio skilvelių paviršiaus, paprastai nuo kairio skilvelio, panaudojant specialiai sukonstruotą bipoliarinį elektrodą, kurį atsargiai prispaudžia prie epikardialinio paviršiaus arba prijungia, sudarydami įsiurbiantį spaudimą. Gauna taip pat lokalinę elektrokardiogramą nuo (MAR) elektrodo srities (tarp periferinio elektrodo ir elektrodo, esančio ant odos, signalo). Arterinį kraujo spaudimą registruoja arterinio katetrio pagalba vienoje iš šlaunies arterijų. Barbiturato ir bandomosios medžiagos įvedimui panaudoja intraveninį vaistų suleidimą. Kadangi širdies ląstelių depoliarizacijos trukmė (trukmė MAR) priklauso nuo dažnumo, tai vaistų efektingumą reikia vertinti pastoviu dažnumu. Tuo tikslu duodantis tempą elektrodas prijungiamas prie kairiojo prieširdžio, ir širdį galima stimuliuoti pastoviu elektros dažnumu, truputį viršijančiu normalų sinusinio mazgo dažnumą.

Pirminiam nubyrėjimui naudoja monofazinio veiksmo potencialo trukmę su 75% repoliarizacija.

Visi	eksperimentai	vykdomi	esant
β-adrenoreceptoriaus	blokui, pasiekiamam	prieš tai apruošus	0.5 mg/kg
propanolio.			

Bandomas medžiagas įveda į organizmą intraveniškai 30 sekundžių laikotarpyje didėjančiomis dozėmis tiksliai iš anksto nustatytais intervalais. Registracija vykdoma tiksliais intervalais atitinkamai dozėms, panaudojant registruojantį prietaisą Mingografa. O taip pat juostą signalų paskutiniam tyrimui, įprastu būdu sudarytos kompiuterinės programos dėka. Atsakomųjų reakcijų į dozę kreivės sudaromos įvairiems kintantiems dydžiams ir dozės reikalingos gauti 10% ir 20% (MAR) trukmės prailginimui nustatomos interpoliavimu. Dozė, duodanti 20% (D_{20} MAR), trukmės prailgėjimą, panaudojama kaip efektyvaus veiksmo rodiklis.

Atrinktais junginiais papildomai išbandomi anestezuoti šunys, turintys sąmonę, pastoviai turintys prietaisus, registruojančius skilvelio ir prieširdžio neimlumą.

Lentelė I

Medžiaga, atitinkanti pvz. Nr.	D_{20} MAR	VERP
Pavyzdys 2	7.2	n. t.
Pavyzdys 9	7.2	n. t.

D_{20} MAR = - log dozės (mol/kg), duodančios 20% MAR prailgėjimą anestezuotoms jūrų kiaulytėms (žiūr. anestezavimo būdą).

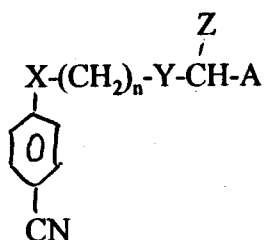
Skrandelio neimlumo pasikeitimas (VERP) anestezuotų, bet turinčių sąmonę šunų, esant toms pačioms ekvivalenčioms dozėms jūrų kiaulytėms D_{20} -MAR.

+ - prolanguotas

n. t. - netirta.

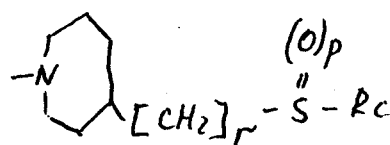
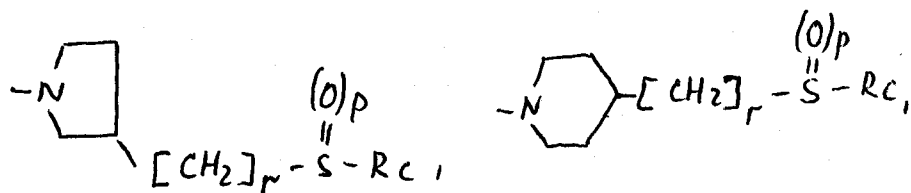
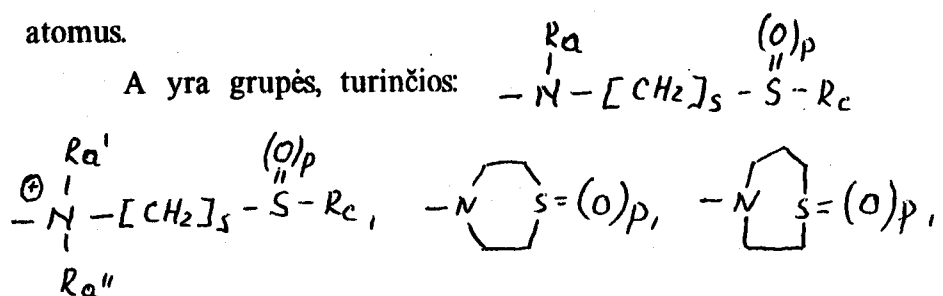
Išradimo apibrėžtis

1. Junginys formulės I



(I)

atitinkamais atvejais raceminio mišinio formose arba stereoizomerinio junginio formoje ir jų farmaciškai priimtinos druskos, kurioje X yra O, CH₂, CHOH, CO, CONH, NH, S, SO arba SO₂, n yra sveikas skaičius, lygus 0, 1 arba 2. Y yra [CH₂]_m, CHOH, CHOCH₃, CHNHR arba CHF, m yra sveikas, lygus 0 arba 1, ir R yra vandenilis, metilas arba etilas. Z yra vandenilis arba soti arba nesoti alkilo grupė su tiesia ar šakota anglies grandine, turinčia 1-3 anglies atomus.



kuriose R_a' parodo hidroksialkilo grupę su tiesia ar šakota grandine arba alkilą su tiesia ar šakota grandine, turinčia 1-5 anglies atomus, nebūtinai pakeistus vienu ar keliais fluoro atomais.

R_c yra alkilo grupė su tiesia ar šakota grandine, prisotinta ar neprisotinta, turinti 1-4 anglies atomus, nebūtinai pakeistus vienu ar keliais fluoro atomais, arba cikloalkilo grupė arba alkilcikloalkilas, turintis 3-5

žiedinius anglies atomus, arba nepakeista fenilo grupė ar fenilo grupė, pakeista vienu ar keliais pakaitais, parinktais iš grupės, turinčiais fluoro, hidroksigrupę, metoksigrupę, etoksigrupę, CN, CONH₂, NHSO₂CH₃,

R_a' turi tas pačias reikšmes, kaip ir R_a ir nepriklausomas nuo R_a'.

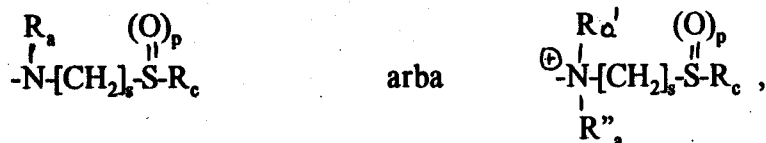
R_a' turi tas pačias reikšmes, kaip ir R ir nepriklausomas nuo R_a'.

p yra sveikas skaičius, lygus 0, 1 arba 2.

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

s yra sveikas skaičius, lygus 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad, kai X yra

O ir A yra grupė



tada R_c yra ciklo alkilo grupė arba alkilcikloalkilas, turintis 3-5 žiedinius anglies atomus, nepakeista fenilo grupė ar fenilo grupė, pakeista vienu ar keliais pakaitais, pasirinktais iš sekančių: fluoro, hidroksigrupės, metoksigrupės, etoksigrupės, CN, CONH₂, NHSO₂CH₃,

2. Junginys, pagal p.1, kuriame

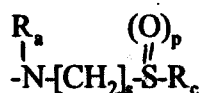
X yra O, CH₂, CHOH, CONH, NH.

n lygus 0, 1.

Y yra CHOH, (CH₂)_m, kur m lygus 0, 1.

Z yra vandenilis.

A yra grupė



kurioje R_a yra CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH₂CH₂OH.

s lygus 3, 4.

p lygus 0, 1.

R_c yra C₂H₅, C₃H₇, CH₂CHFCH₃, arba nepakeista fenilo grupė, arba fenilo grupė, pakeista OH, F, OCH₃, OC₂H₅,

3. Junginys, pagal p.2, kuriame

X yra O.

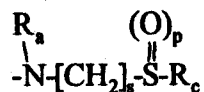
84

n lygus 1.

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

Z yra vandenilis.

A yra grupė



kurioje R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

s lygus 3.

p lygus 0, 1.

R_c yra nepakeista fenilo grupė, arba fenilo grupė, pakeista OH , F , OCH_3 , OC_2H_5 .

4. Junginys, pagal p.2, kuriame

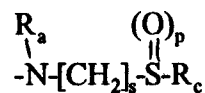
X yra CH_2 .

n lygus 0, 1.

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

Z yra vandenilis.

A yra grupė



kurioje R_a yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

s lygus 3.

p lygus 0, 1.

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

5. Junginys, pagal p.1 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-[(4-hidroksifenil)tio]propil]amino]-2-hidroksipropoksi] benzonitrilas

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

4-[4-[(2-hidroksietil)[3-(propilsulfonil)propil]amino]butil] benzonitrilas.
4-[[3-etil[3-(propiltio)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino] benzonitrilas.
4-[[3-etil[3-(propilsulfonil)propil]amino]-2-hidroksipropil]amino] benzonitri-
las.

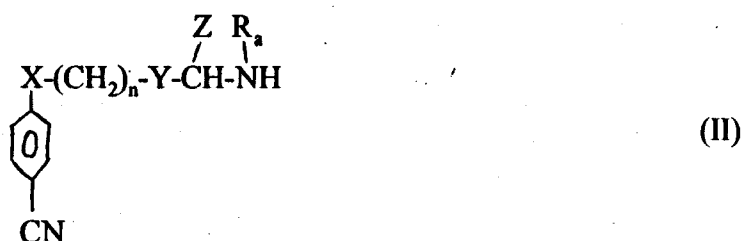
2-ciano-N-[N'-izopropil-N'-(3-propiltio)propil]amino-etilbenzamidás.

4-[3-[etil3-[(4-hidroksifenil)sulfinil]propil]amino]-2-hidroksi propoksi]

benzonitrilas.

4-[3-etil3-[(3-fluorfenil)tio]propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilas.

6.Junginys formulės:



X yra O, CH₂, CHOH, CO, CON, NH, S SO arba SO₂.

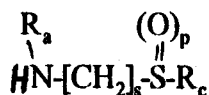
n yra sveikasis skaičius, lygus 0, 1, 2.

Y yra CHOH , $(\text{CH}_2)_m$, CHOCH_3 , CHNHR arba CHF , kur m lygus 0, 1, ir R yra vandenilis, metilas, etilas.

Z yra vandenilis arba soti ar nesoti alkilo grupė su tiesia ar šakota grandine, turinčia 1-3 anglies atomus.

R_a yra hidroksialkilas arba alkilo grupė su tiesia arba šakota grandine, turinčia 1-4 anglies atomus ir reikalui esant pakeista vienu ar keliais fluoro atomais.

7. Junginys formulės:



kurioje R_a , R_c , S ir p turi reikšmes, nurodytas p.l.

87

8. Junginiai pagal bet kurių iš p.1-5, besiskiriančių tuo, kad panaudojami kaip vaistinės medžiagos.