

(19)



(10) **LT IP1775 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

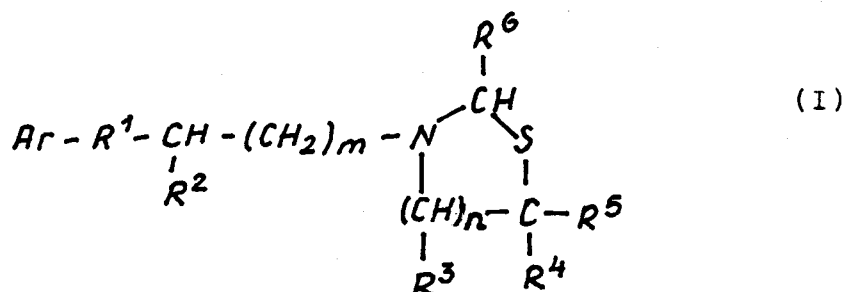
- (21) Paraiškos numeris: **IP1775** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/425**
A61K 31/426
A61K 31/445
A61K 31/54
A61P 9/00
A61P 25/00
C07D 277/00
C07D 279/00
C07D 283/00
C07D 417/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **34 74/89, 1989 07 11, HU**
4830514, 1990 07 10, SU
- (71) Pareiškėjas:
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU
- (72) Išradėjas:
Karoly NADOR, HU
Pal SCHEIBER, HU
Erzsebet SZELECSENYI, HU
Bela MOLNAR, HU
Laszlo SZPORNY, HU
Bela KISS, HU
Egon KARPATI, HU
Eva PALOSI, HU
Dora GROO, HU
Istvan LASZLOVSZKY, HU
Zsolt SZOMBATHELYI, HU
Adam SARKADI, HU
Aniko GERE, HU
Mihaly BODO, HU
Katalin CSOMOR, HU
Judit LASZY, HU
Zsolt SZENTIRMAI, HU
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
—

- (54) Pavadinimas:
Azotą ir sierą turintys heterocikliniai junginiai, jų gavimo būdas, farmacinė kompozicija ir jos gavimo būdas
- (57) Referatas:
—

**AZOTĄ IR SIERĄ TURINČIŲ HETEROCIKLINIŲ JUNGINIŲ GAVIMO BŪDAS,
JUNGINIAI, FARMACINĖ KOMPOZICIJA IR JOS GAVIMO BŪDAS**

Aprašymas

Išradimas skirtas naujiems azotą ir sierą turintiems heterocikliniams junginiams, kurių formulė (I):



kurioje

Ar yra, esant reikalui, mono- arba polipakeista arilo arba heteroarilo grupė;

R^1 yra karbonilo arba (C_{2-6} -alkenil)karbonilo grupė;

R^2 yra vandenilio atomas, C_{1-6} -alkilas, fenilas arba fenil-
-(C_{1-4} -alkilas);

R^3 yra vandenilio atomas arba (C_{1-6} -alkoksi)karbonilo grupė;

R^4 ir R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas arba C_{1-6} -alkilo grupė;

R^6 yra vandenilio atomas, C_{1-6} -alkilo grupė arba halogenfenilo

grupė;

m yra 0 arba 1; ir

n yra 1 arba 2,

su sąlyga, kad R^2 yra vandenilis, jeigu $m = 0$;

bei šių junginių adityvinėms druskoms su rūgštimis ir farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai. Be to, išradimas skirtas ir šių junginių gavimo būdai.

Šio išradimo (I) formulės junginiai yra biologiškai aktyvūs - jie pasižymi nemažu poveikiu prieš smegenų hipoksiją.

Junginiuose, kurių formulė (I), "arilo" pakaitas reiškia fenilo grupę, kuri gali būti kondensuota su kitu aromatinio žiedu; tinkamesnės yra fenilo, naftilo arba fenantrenilo grupės, visų geriausia fenilo grupė.

"Heteroarilo" grupė reiškia 5-narę heterociklinę grupę, turinčią sierą arba deguonį, kaip heteroatomus; tinkamiausias atstovas yra tienilo grupė.

Arilo ir heteroarilo grupės gali būti mono- arba polipakeistos halogenu, C_{1-6} alkilo grupe, C_{1-6} alkoksilo grupe, nitrogrupe, fenil(C_{1-4} alkoksi)grupe, C_{1-6} alkiltio-, C_{1-6} alkilsulfinilo, halogenfenilo, fenilo arba piperidino grupėmis.

Alkilo grupės, kaip tokios, arba kaip kitų grupių dalis apima tiesios arba šakotos grandinės sočias grupes; priklausomai nuo anglies atomų skaičiaus, šios grupės gali būti, pavyzdžiui, metilo, etilo, n- arba izo-propilo, n-, antr.- arba tret.- butilo, taip pat ir n- arba izopentilo, arba n- arba izo-heksilo grupės.

Tuo atveju, kai R^1 yra (C_{2-6} alkilen)karbonilo dalis, pirmenybė teikiama etilenkarbonilo grupei.

"Halogenas" reiškia fluorą, chlorą, bromą arba jodą, kaip pakaitus.

Tuo atveju, kai R^2 yra fenil(C_{1-4} alkilas), pirmenybė teikiama benzilo grupei.

Priklausomai nuo m reikšmės, (I) formulės junginius galima laikyti α - arba β -aminoketonais, kurių azoto atomas tuo pačiu yra ir heterociklinio žiedo narys; šiame žiede yra ir sieros atomas.

α -Aminoketonai (kitaip tariant - Manicho ketonai) yra gerai žinomi. Jų cheminių savybių apžvalga, tarp kitų dalykų duota F.F.Blicke: Organic Reactions, Vol.1, p.303-341, J.Wiley, New-York, London (1942); B.Barchart: Die Mannich-Reaktion, Springer Verlag, Berlin, Göttingen-Heidelberg (1959); o taip pat H.Hell and G. Opitz: α -aminoalkilinizimas, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstr. (1960).

Junginių tipai, aprašyti iki šiol šioje srityje, yra labai įvairūs, ir specialiai aprašytų junginių skaičius yra labai didelis. Terapiniu požiūriu reikšmingesni β -ketonai yra, pavyzdžiui, propipokaino hidrochloridas (3-(1-piperidinil)-1-(4-propoksifenil)-1-propanonas), kuris yra vietinio poveikio anestetuojanti medžiaga, aprašyta patentų DD Nr. 9330 ir 8565 aprašymuose; tolperizono hidrochloridas (2-metil-1-(4-metilfenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanonas), kuri yra plečianti kraujagysles ir centrinio poveikio raumenis atpalaiduojanti medžiaga, aprašyta Vengrijos patento Nr. 144 997 aprašyme; oksifedrino hidrochloridas ($R(R^*, S^*)$ -3-(2-oksi-1-metil-2-feniletil)-amino-1-(3-metoksifenil)-1-propanonas), aprašytas VFR patento Nr.1439574 aprašyme; o taip pat ir α -receptorių blokuojantis 6-/3-(3-fenilpirolidinil)propionil/-benzodioksanas, aprašytas publikuotoje paraiškoje Vokietijos patentui Nr. 2 252 344.

M. Celadnik, K. Palat, A. Schere and Viba (Arch. Pharm., 291, 3 (1958)) aprašo du β -aminoketonus, kuriuose yra tiomorfolino grupė, kaip pakaitai; nurodomas jų vietinio anestetinio poveikio efektas.

Tarp o-aminoketonų, kurie struktūriškai priskiriami (I) formulės junginiams, reikia paminėti galoferidolį (4-/4-(4-chlorfenil)-4-oksi-1-piperidinil/-1-(4-fluorfenil)-1-butanonas), kuris yra neuroleptinis vaistas; jis turi didelį skaičių struktūrinių analogų. Pitenodilas (2-/4-(3-tienoilpropil)-1-piperazinil/etil-dimetilkarbamatas), kuris yra priešhipertoninė medžiaga, taip pat priklauso šiai junginių klasei. Metadonas (6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanonas), kuris yra analgetinio poveikio γ -aminoketonas, aprašytas Vokietijos patentuose Nr. Nr. 865 314 ir 870 700.

Kai $n = 1$, (I) formulės junginiai yra tiazolidino dariniai. Žinoma labai mažai farmaciškai aktyvių tiazolidino darinių; kaip pavyzdį galima nurodyti nitrodaną (3-metil-5-(4-nitrofenilazo)-2-tioekso-4-tiazolidinonas), kuris yra priešhelmintinis vaistas.

Kai $n = 2$, (I) formulės junginiai yra tetrahidro-1,3-tiazino dariniai. Iš struktūriškai panašių junginių, ksilazinas, kuris turi 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazino struktūrą, nepriklauso aminoketonų klasei. Ksilazinas yra chirurginis analgetikas, naudojamas veterinarinėje medicinoje.

Priešingai, buvo rasta, kad (I) formulės, kurioje Ar , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n ir m turi reikšmes, nurodytas aprašant (I) formulę, pasižymi nemažu aktyvumu prieš smegenų hipoksiją.

Aktyvumas prieš hipoksiją buvo tirtas, panaudojant turinčias sąmonę peles, reguliarios hipoksijos sąlygomis. Kiekvienas iš penkių pelių patinėlių buvo įleistas į 3 l talpos stiklinį

cilindrą, per kurį buvo leidžiamas dujų mišinys, sudarytas iš 96 % azoto ir 4 % deguonies. Laikas, praėjęs nuo gyvuliuko įleidimo iki jo respiratorinių judesių nutrūkimo, registruotas kaip išgyvenimo laikas. Gyvuliukai, kurie išgyveno du kartus ilgiau, negu kontrolinė grupė, buvo laikomi apsaugotais.

Dešimčiai gyvuliukų buvo suleista į pilvo ruimą tiriamų medžiagų 50 mg/kūno svorio kilogramui (žemiau sutrumpintai: mg/kg) dozė, prieš 30 minučių iki įleidžiant juos į stiklinius cilindrus. Vidutinis išgyvenimo laikas, išgyvenimo laiko padidėjimo procentas, palyginus su kontrolinės grupės išgyvenimo laiku, ir apsaugotų gyvuliukų procentas parodyta 1 lentelėje. Iš 1 lentelės duomenų matyti, kad visi junginiai, pagaminti pagal įvairius pavyzdžius, pasižymi aktyvumu prieš hipoksiją, kuris pasireiškia išgyvenimo laiko pailgėjimu.

Šio išradimo junginių poveikis prieš hipoksiją buvo įrodytas taip pat ir panaudojant asfikcinės anoksijos ir hipobarinės hipoksijos metodus. Šiuose tyrimuose junginiai buvo įvedami oraliniu būdu, kas patvirtino oralinio įvedimo efektyvumą, o tai leidžia panaudoti aktyvius šio išradimo junginius tablečių vaistinėje formoje.

Žemiau aprašyti panaudoti metodai.

Asfikcinės anoksijos bandymas (C. Cailalapol et. al.: Life Sci., 16, 1607 (1975))

Pelėms, kurioms nebuvo duota maisto 16 valandų, oraliniu būdu buvo duotas išradime aprašomas junginys, ir po valandos jos buvo įleistos į 100 ml talpos stiklinius indus ir sandariai uždarytos. Laikas, praėjęs nuo indo uždarymo iki kvėpavimo judesių nutrūkimo, registruotas kaip išgyvenimo laikas. Gyvuliukai, kurie išgyveno du kartus ilgiau, negu kontrolinės grupės gyvuliukai, buvo laikomi apsaugotais.

1 lentelė

Medžiaga iš pav. Nr.	Išgyvenimo laikas		Apsaugos , %
	min.	%	
Kontrolė	6,32	100	0
1	9,35	148	30
8	8,27	131	20
34	12,76	202	70
17	11,00	174	60
18	10,58	167	50
19	7,90	125	20
22	9,27	147	30
49	9,72	154	30
Kontrolė	5,78	100	0
12	10,28	178	40
35a	10,75	186	60
20	7,85	136	20
30	8,40	145	40
37	12,22	211	60
38	9,95	172	30
39	10,43	180	40
41	8,91	154	20
Kontrolė	3,05	100	0
27	5,32	174	20
70	5,78	189	60

Hipobarinės hipoksijos bandymas (J. Baumel et al.: Proc. Soc. Exptl. Biol., 132, 629 (1969)).

Pelėms, kurioms 16 valandų nebuvo duota maisto, oraliniu būdu įvesta šio išradimo junginio ir, praėjus valandai, jos buvo patalpintos į eksikatorių. Per 20 sekundžių slėgis eksikatoriuje sumažintas iki 170 mm Hg st., ir nuo šio momento registruotas išgyvenimo laikas iki kvėpavimo judesių nutrūkimo. Gyvuliukai, išgyvenę du kartus ilgiau negu kontrolinės grupės gyvuliukai, laikomi apsaugotais.

Abiem atvejais, panaudojant tikimybinę analizę, išskaičiuota ED₅₀ reikšmės, t.y. dozės, kurių reikia, kad pusė gyvuliukų, gavusių junginį būtų apsaugoti.

Poveikio prieš hipoksiją po oralinio junginio įvedimo bandymų rezultatai duoti 2 lentelėje.

2 lentelė

Junginys iš pavyzdžio Nr.	ED ₅₀ , mg/kg, oralinis įv.	
	Asfikcinė anoksija	Hipobarinė hipoksija
35a	18,3	58,7
17	55,0	60,0

2 lentelės duomenys rodo, kad šio išradimo junginiai yra efektyvūs ir oralinio panaudojimo atveju. Atrodo, kad ypatingai tinkami yra 4-fluorfenilo dariniai.

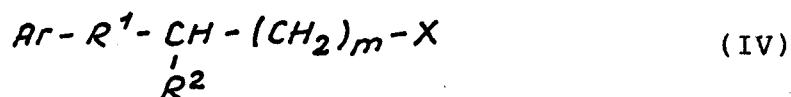
Šių junginių poveikį prieš hipoksiją galima panaudoti terapijoje, gydant smegenų pakenkimus nuo hipoksijos, turinčius įvairią kilmę, tokius kaip senatvinė silpnaprotystė, Alzheimerio liga, hipoksija, atsirandanti po aterosklerozės, silpnaprotystė po daugkartinių infarktų ir pažinimo funkcijos sutrikimai. Terapinė dozė yra

nuo 0,1 iki 40 mg/kg.

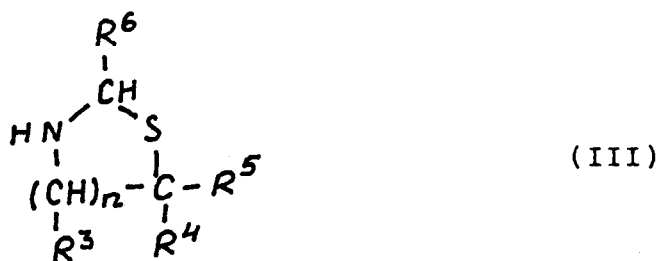
Aktyvaus junginio iš šio išradimo 35a pavyzdžio toksiškumas buvo nustatytas bandymuose su pelėmis. Nustatyta, kad veikliojo junginio LD₅₀ yra 646 mg/kg oralinio įvedimo atveju ir 108 mg/kg -intraveninio panaudojimo atveju.

Pagal kitą šio išradimo aspektą, siūlomas (I) formulės junginių ir jų adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdas, į kurį įeina:

a) ketono, kurio formulė (IV):



kurioje Ar, R¹, R² ir m turi aukščiau aprašytas reikšmes, o X yra halogeno atomas, reakcija su sierą ir azotą turinčiu heterocikliniu junginiu, kurio formulė (III):



kurioje R³, R⁴, R⁵, R⁶ ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir, esant reikalui, reakcijoje gautas (I) formulės junginys paverčiamas į jo adityvinę druską su rūgštimi; arba

b) ketono, kurio formulė (II):



kurioje Ar, R^1 ir R^2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, reakcija su sierą ir azotą turinčio heterociklinio junginio, kurio formulė (III), kurioje R^3 , R^4 , R^6 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, druska ir su formaldehidu arba formaldehido šaltiniu, susidarant (I) formulės junginiui, kuriame Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, o $m = 1$.

Pagal tinkamiausią šio išradimo būdo a) variantą, (III) formulės heterociklinio junginio bazinė forma reaguoja su (IV) formulės darinio halogeno atomu poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonas, etanolis arba acetonitrilas, dalyvaujant rūgštis surišančiai medžiagai, kuri gali surišti reakcijos eigoje susidarančią HX rūgštį. Žemesnieji tretiniai aminai, geriausia trietilaminas ir 1-metilpiperidinas, arba rūgščių, silpnesnių už HX, druskos, tinkamos organinių rūgščių druskos, geriausia natrio acetatas, yra tinkamos rūgštis surišančios medžiagos. Naudojant (IV) formulės junginius, kuriuose $m=0$, tikslinga atšaldyti reakcijos mišinį.

(I) formulės junginius, gautus laisvos bazės formoje, esant reikalui, galima paversti jų druskomis.

Druskų sudarymui geriausiai tinka farmaciškai priimtinos mineralinės rūgštys, tokios kaip vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sieros rūgštis; jos tinka tiek (I), tiek ir (III) formulės junginiams. (I) formulės junginių atveju galima naudoti farmaciškai priimtinas organines rūgštis, geriausia metan-sulforūgštį, fumaro rūgštį ir panašias, daugiausia dėl to, kad būtų padidintas junginio tirpumas vandenyje.

Gautas reakcijoje produktas gali būti valomas perkristalinant.

VALONINDO PRELIMINAR

Pagal tinkamiausią šio išradimo būdo b) variantą, (II) formulės aromatinis ketonas kondensuojamas su paraformaldehidu ir (III) formulės heterociklinio junginio druska, šildant poliariniame tirpiklyje. Šioje reakcijoje gali būti naudojamas etanolis arba 2-propanolis kaip tirpikliai. Tikslinga naudoti paraformaldehido perteklių (paprastai imamas 2,5 molinis perteklius (skaičiuojant pagal ketoną)) ir sudėti jį į reakcijos mišinį per du kartus. Paraformaldehido depolimerizaciją galima katalizuoti rūgštimi, geriausia rūgštimi, naudojama (III) formulės heterociklinio junginio druskos sudarymui.

Vietoj paraformaldehido, taip pat gali būti naudojamas formaldehidas, geriausia jo vandeninis tirpalas. Šiuo atveju reakcija atliekama besimaišančiame su vandeniu tirpiklyje, geriausia etanolyje arba metanolyje, kad reakcijos tirpiklis būtų homogeninis. Vietoj paraformaldehido taip pat gali būti naudojami junginiai, kurie reakcijos eigoje virsta į formaldehidą ir kitą junginį, neturintį įtakos į pagrindinę reakciją, šį reikavimą patenkina formaldehido acetaliai, sudaryti su žemesniais alifatiniais alkoholiais, geriausia dimetoksi- arba dietoksimetanas. Taip pat tikslinga į reakciją supilti acetalį per du kartus.

Reakcijos eigą galima sekti, panaudojant plonasluoksnę chromatografiją (PCh), kuri taip pat leidžia nustatyti ir optimalų reakcijos laiką. Daugumoje atvejų, pasibaigus reakcijai ir atšalus reakcijos mišiniui, (I) formulės junginys nusėda. Kitu būdu tikslinga pagreitinti kristalizaciją, pridedant tirpiklio (pavyzdžiui, acetono), kuris maišosi su reakcijoje naudotu tirpikliu. Kai norimas (I) formulės junginys sunkiai kristalinasi, pridedant šarminio metalo karbonato, pavyzdžiui, ka-

lio karbonato, vandeninėje terpėje išlaisvinama bazė iš jos druskos, kuri paskui išskiriama su nepoliniu tirpikliu, ir atlikus paprastą atskyrimo operaciją, paverčiama į norimą druską.

Nevalytas (I) formulės junginys perkristalinamas paprastai. Šiam tikslui tikslinga panaudoti vien tik metanolį arba metanolio/etanolio mišinį; taip galima išvalyti (I) formulės junginį nuo jį lydinčios (III) formulės heterociklinio junginio druskos. Savaime aišku, kad gali būti panaudoti ir kiti poliniai tirpikliai, tokie kaip acetonas ir acetonitrilas. Galutinio produkto vienalytiškumą taip pat galima kontroliuoti plonasluoksne chromatografija.

Pradinės (II), (III) ir (IV) bendrų formulių medžiagos iš esmės yra žinomos, ir jas galima gauti paprastai šio tipo junginių sintezėje naudojamais būdais.

Šio išradimo junginiai į farmacines kompozicijas gali būti paversti žinomu būdu. Farmacinės kompozicijos gali būti naudojamos oraliniu, rektaliniu ir/arba parenteriniu būdu. Oraliniam vartojimui skirta kompozicija gali būti pagaminta, pavyzdžiui, tablečių, piliulių arba kapsulių pavidalu. Gaminant oraliniam vartojimui skirtas kompozicijas, nešėjais galima panaudoti laktozę arba krakmolą. Kaip rišančios arba granules sudarančios medžiagos tinka želatina, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas arba dekstrinas. Kaip ardanči medžiaga gali būti pridedamas pagrindinai krakmolos arba mikrokristalinė celiuliozė, nors taip pat gali būti panaudota ir amilopektinas arba formaldehidkazeinas ir pan. Tinkamos antiadhezinės medžiagos ir slidumą suteikiančios medžiagos yra talkas, koloidinė silicio rūgštis, stearinas, kalcio arba magnio stearatai ir pan. Skystos, oraliniam naudojimui skirtos kompozicijos, pagal šį išradimą, gali būti pagaminamos, pavyzdžiui, suspensi-

jų, sirupų arba eleksyrų pavidalu, į kuriuos gali įeiti vanduo, glikoliai, aliejai, alkoholiai, o taip pat dažai ir skonį pagerinantys priedai.

Tabletės gali būti pagamintos, pavyzdžiui, drėgnai granuluojant ir po to presuojant mišinį. Veikliosios medžiagos mišinys su nešėjais ir, esant reikalui, su dalimi ardančio priedo granuluojama su rišančių medžiagų tirpalu vandenyje, alkoholyje arba vandens-alkoholio mišinyje šiam tikslui skirtoje įrangoje, o po to džiovinamas granuliatas. Po to, sumaišius granuliatą su kita dalimi ardančio priedo, slydimą pagerinančiomis ir antiadhezinėmis medžiagomis, presuojamos tabletės. Esant reikalui, tabletės gali turėti griovelius, palengvinančius vartojimą. Tabletes taip pat galima gaminti iš veikliosios medžiagos ir atitinkamo priedo mišinio. Jeigu norima, tabletes galima paversti į dražė, panaudojant paprastai farmacijoje naudojamus priedus, pavyzdžiui, apsaugančias, skonį suteikiančias ir dažančias medžiagas, tokias kaip cukrus, celiuliozės dariniai (metil- arba etilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė ir pan.), polivinilpirolidonas, kalcio fosfatas, kalcio karbonatas, maistiniai dažai, dažantys lakai, kvapniosios medžiagos, pigmentai iš geležies oksido ir pan. Uždaromos į kapsules kompozicijos gaminamos, uždarant į kapsules veikliosios medžiagos mišinį su priedais.

Rektaliniam vartojimui skirtos kompozicijos, pagal išradimą, gaminamos supozitorijų pavidalu, kuriuose yra nešėjo, taip vadinamo "adepts pro suppositorio" (tinkamas supozitorijams) masė ir veiklioji komponentė. Nešėjais gali būti naudojami augaliniai riebalai, tokie kaip sukietinti augaliniai aliejai, arba riebalinių rūgščių C_{12} - C_{18} trigliceridai (geriausia nešėjai, kurių prekinis ženklas Witepsol). Veiklioji komponentė

tolygiai paskirstoma išlydyto nešėjo masėje ir, presuojant į formas, gaminami supozitorijai.

Parenteriniam vartojimui skirta kompozicija gaminama injekuojamo tirpalo pavidalu. Gaminant tokius injekcijoms skirtus tirpalus, veiklioji komponentė tirpinama distiliuotame vandenyje ir/arba įvairiuose organiniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, glikolio eteriuose, esant reikalui panaudojant solubilizuojančius priedus, tokius kaip polioksietilensorbitanmonolaurinatas, arba monooleatas arba monostearatas (Tween 20, Tween 60, Tween 80). Įpurškimui skirtame tirpale taip pat gali būti įvairūs priedai (pagalbinės medžiagos), pavyzdžiui, konservantai, tokie kaip etilendiamintetraacetatas, taip pat pH- reguliuojančios ir buferinės medžiagos, arba, esant reikalui, vietinio nuskausminimo medžiaga, tokia kaip lidokainas. Prieš užpildant ampules, išradime duotos sudėties tirpalas filtruojamas, o užpildžius ampules - sterilizuojamas.

Naudojant šio išradimo farmacinės kompozicijas, pacientui paskiriama reikiama norimam efektui pasiekti dozė. Ši dozė priklauso nuo keleto faktorių, tokių kaip susirgimo rimtumas, paciento kūno svoris ir vaisto vartojimo būdas. Vartojimui skirtą dozę visais atvejais turi nustatyti terapeutas.

Išradimas taip pat skirtas ir smegenų pakenkimų nuo įvairios kilmės hipoksijos, tokių kaip senatvinė silpnaprotystė, Alzheimerio liga, hipoksija, lydinti aterosklerozę, silpnaprotystė po daugkartinių infarktų ir pažinimo funkcijos sutrikimai, gydymo būdui. Šis būdas apima (I) formulės veikliosios komponentės arba jos farmaciškai tinkamos druskos su rūgštimi efektyvaus kiekio įvedimą pacientui.

Šį išradimą iliustruoja toliau duodami detalūs pavyzdžiai, kurie neriboja jo apimties. Duotos išeigos yra išvalytų iki pastovios lydymosi temperatūros junginių išeigos.

1 p a v y z d y s

1-fenil-3-(tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

24,0 g (0,2 mol) acetofenono, 25,12 g (0,2 mol) tiazolidinhidrochlorido ir 9,0 g (0,3 mol) paraformaldehido suspensija 60-je ml etanolio maišoma ir virinama su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos į reakcijos mišinį pridedamas papildomas (6,0 g, 0,2 mol) paraformaldehido kiekis. Pašildžius dar 3 valandas, mišinys atšaldomas, nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos acetonu ir gaunama 39,5 g kristalinio produkto, kuris po to perkristalinamas iš 1400 ml metanolio. Gaunama 30,7 g (59,6%) vienalyčio laukiamos medžiagos hidrochlorido; lyd. temp.: 170-171 °C. Šio produkto hidrobromidas lydosi 169 °C temperatūroje.

(I) formulės junginiai, kuriuose R^1 yra karbonilo grupė, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 yra vandenilis, o m bei n lygūs 1, gaminami pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką; jie duoti žemiau duodamoje lentelėje.

(Lentelėse duodama perkristalinimo tirpikliai, nurodyti skliausteliuose po lydymosi temperatūrų reikšmių).

3 lentelė

Pvz.	Ar	R ²	druska	Lyd. temp., °C	Išėiga, %
2	4-metilfenilas	H	HBr	165 (EtOH-MeOH)	48,5
2a	4-metilfenilas	H	HCl	156-157 (EtOH)	
3	3-metilfenilas	H	HBr	139 (EtOH)	39,2
3a	3-metilfenilas	H	HCl	138-139 (EtOH-MeOH)	
4	2,4-dimetilfenilas	H	HBr	171 (acetonitrilas)	50,5
4a	2,4-dimetilfenilas	H	HCl	165-166 (MeOH)	
5	4-fenilfenilas	H	HBr	189 (etandiolis-EtOH)	91,3
5a	4-fenilfenilas	H	HCl	173 (etandiolis-EtOH)	
6	2-metoksifenilas	H	HCl	139-140 (MeOH-eteris)	33,4
7	3-metoksifenilas	H	HCl	148-150 (MeOH)	69
8	4-metoksifenilas	H	HBr	162 (EtOH-acetonas)	69,1
9	3,5-dimetoksifenilas	H	HCl	173 (MeOH)	59,4
10	3,4-dimetoksifenilas	H	HCl	171-172 (MeOH)	78,8
11	2,4-dimetoksifenilas	H	HBr	152-153 (MeOH-acetonas)	21,3
12	2-metil-4-metoksifenilas	H	HCl	153 (EtOH)	48,6
13	3-metil-4-metoksifenilas	H	HCl	150-151 (EtOH)	56
14	3,4,5-trimetoksifenilas	H	HCl	162-163 (EtOH)	76,2
15	4-(4-fluorfenil)fenilas	H	HBr	165-167 (EtOH-acetonas)	69,1
16	2-fluorfenilas	H	HBr	165-167 (EtOH-acetonas)	62,5
17.	4-chlorfenilas	H	HBr	189 (MeOH-EtOH)	57,6
18	4-bromfenilas	H	HBr	189-189,5 (EtOH-acetonas)	56,9
19	3,4-dichlorfenilas	H	HCl	155-158 (MeOH)	11
20	3-nitrofenilas	H	HCl	148-149 (MeOH)	28

3 lentelė (tęsinys)

Pvz.	Ar	R ²	Druska	Lyd. temp., °C	Išeiga, %
21	3-chlor-4-fluor-fenilas	H	HCl	137-139 (2-propanolis)	38,2
22	Fenilas	CH ₃	HBr	136 (2-propanolis)	64,9
23	4-metilfenilas	CH ₃	HBr	145 (2-butanonas-acetonitrilas)	36,4
24	2,4-dimetilfenilas	CH ₃	HBr	151 (2-propanolis)	54,2
25	4-metoksifenilas	CH ₃	HCl	138-139 (acetonitrilas)	83,7
26	4-benziloksifenilas	CH ₃	HCl	143-145 (MeOH acetonitrilas)	66,4
27	4-fluorfenilas	CH ₃	HCl	146-147 (EtOH-eteris)	32,2
28	4-chlorfenilas	CH ₃	HBr	168 (acetonitrilas)	36,1
29	3,4-dichlorfenilas	CH ₃	HCl	146-148 (2-propanolis)	12,4
30	4-bromfenilas	CH ₃	HCl	158-160 (MeOH)	67
31	4-metilsulfinil-fenilas	H	HCl	165,5-166 (MeOH)	32,5
32	4-chlorfenilas	C ₂ H ₅	HCl	150-151 (EtOH)	81,2
33	4-(4-fluorfenil)-fenilas	CH ₃	HCl	164,5 (MeOH)	50,8

Lentelėje panaudoti sutrumpinimai: MeOH- metanolis, EtOH - etanolis.

34 p a v y z d y s

1-(4-metiltiofenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

16,62 g (0,2 mol) 4-metiltioacetofenono, 12,56g (0,1 mol) tiazolidino hidrochlorido, 4,5 g (0,15 mol) paraformaldehido, 35 ml etanolio ir 3 lašų koncentruotos druskos rūgšties mišinys maišomas ir kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos į reakcijos mišinį pridedama dar 3,0 g (0,1 mol) paraformalde-

hido. Nusodinti kristalai, sveriantys 20,3 g, perkristalinti iš metanolio; bazė išskiriama, pridedant koncentruoto kalio karbonato tirpalo, norint junginį geriau išvalyti. Gautas praktiškai bespalvis alyvos pavidalo produktas vėl paverčiamas į hidrochloridą, pridedant vandenilio chlorido tirpalo eteriėje. Gautas hidrochloridas perkristalinamas iš metanolio. Gaunama 12,73 g (41,9 %) norimo junginio hidrochlorido, kurio lyd. temp.: 153-154,5 °C.

35 p a v y z d y s

1-(4-fluorfenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

a) 25,51 g (0,15 mol) tiazolidino hidrobromido, 20,7g (0,15 mol) 4-fluoracetofenono, 6,75 g (0,225 mol) paraformaldehido, 40 ml etanolio ir 3 lašų 48 %-nės bromo vandenilio rūgšties mišinys maišomas ir kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos dalimis pridedama dar 4,50 g (0,15 mol) paraformaldehido, ir reakcijos mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 2 valandas. Vykstant reakcijai šiuo momentu pradeda kristi gausios nuosėdos. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir nufiltruojamas. Gaunama 39,2 g kristalinio produkto, kuris paskui du kartus perkristalinamas iš metanolio. Gaunama 28,6 g (59,5 %) kristalinio, chromatografiškai vienalyčio norimo junginio hidrobromido, kurio lyd. temp.: 173,5-174 °C.

b) Šio junginio hidrochloridas lydos 146,5-147,5 °C temperatūroje, perkristalinus iš etanolio.

36 p a v y z d y s

1-(4-piperidinofenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

20,4 g (0,085 mol) 4-piperidinacetofenono hidrochlorido, 10,04 g (0,08 mol) tiazolidino hidrochlorido, 3,60 g (0,12 mol)

paraformaldehido, 50 ml 2-propanolio ir 2 lašų koncentruotos druskos rūgšties mišinys maišomas ir kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos, dalimis pridedama dar 2,40 g (0,08 mol) paraformaldehido, ir reakcijos mišinys kaitinamas dar 4 valandas. Išlaikius mišinį per naktį šaldytuve, nufiltruojamos nuosėdos ir gaunama 20,7 g praktiškai balto kristalinio produkto, kuris po to perkristalinamas tris kartus iš metanolio. Gaunama 8,60 g (26,2 %) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 156-158 °C.

37 p a v y z d y s

1-(2-tienil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

7,0 g (0,055 mol) 2-acetiltiofeno, 6,91 (0,055 mol) tiazolidino hidrochlorido, 2,50 g (0,083 mol) paraformaldehido, 25 ml etanolio ir 2 lašų koncentruotos druskos rūgšties mišinys maišant kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Praėjus 3 valandoms nuo reakcijos pradžios, dalimis pridedama 1,63 g (0,054 mol) paraformaldehido, ir reakcijos mišinys kaitinamas dar 4 valandas. Atšaldžius mišinį, pridedama 50 ml acetono, nuosėdos (11,28 g) nufiltruojamos ir perkristalinamos iš metanolio. Gaunama 8,0 g (56,1 %) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 176 °C.

(I) formulės junginiai, kuriuose R^1 yra karbonilo grupė, R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis, n ir m yra 1, gaunami pagal 37 pavyzdyje aprašytą metodiką. Jų išeigos ir lydymosi temperatūros duotos 4 lentelėje.

4 lentelė

Pvz. Nr.	Ar	R^2	Druska	Lyd. temp., °C	Išeiga, %
38	5-etil-2-tienilas	CH_3	HCl	151-152 (EtOH)	41
39	5-chlor-2-tienilas	H	HCl	149-150 (MeOH)	36,5
40	5-brom-2-tienilas	H	HCl	162-163 (MeOH-diizopro- pilo eteris)	12,3
41	2-tienilas	CH_3	HCl	144-146 (EtOH)	6,4

42 p a v y z d y s

1-(3-metoksifenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

15,03 g (0,1 mol) 3-metoksiacetofenono, 12,56 g tiazolidino hidroklorido, 19,02 g (0,25 mol) dimetoksimetano, 40 ml etanolio ir 10 lašų koncentruotos druskos rūgšties mišinys maišant kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas, po to dalimis pridedama dar 19,02 g (0,25 mol) dimetoksimetano, ir reakcijos mišinys kaitinamas dar 6 valandas. Atšaldžius tirpalą, iškrenta daug nuosėdų. Atšaldytas iki kambario temperatūros produktas nufiltruojamas ir gaunama 14,7 g medžiagos, kuri perkristalinama iš metanolio. Gaunama 11,7 g (40,6 %) norimo junginio hidroklorido, kuris yra pilnai identiškas junginiui, aprašytam 7 pavyzdyje.

43 p a v y z d y s

1-fenil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Šio junginio hidrokloridas gaunamas iš acetofenono ir tiazolidino hidroklorido pagal ankstesniame pavyzdyje aprašytą metodiką. Išeiga 28,4 %, lyd. temp.: 169-170 °C (iš metanolio). Ši druska yra identiška druskoms, aprašytoms 1 ir 61 pavyzdyje.

44 p a v y z d y s

1-(4-fluorfenil)-3-(tetrahydro-1,3-tiazin-3-il)propan-1-ono gavimas

8,28 g (0,06 mol) 4-fluoracetofenono, 11,05 g (0,06 mol) tetrahydro-1,3-tiazino hidrobromido, 2,70 g (0,09 mol) paraformaldehido, 25 ml etanolio ir 0,1 ml 48 %-nės bromo vandenilio rūgšties mišinys maišant kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos, dalimis pridedama dar 1,8 g (0,06 mol) paraformaldehido, reakcijos mišinys kaitinamas dar 2 valandas ir po to pri-

dedama 80 ml acetono. Mišinys atšaldomas iki -5°C , ir gaunama 12,73 g produkto, kuris perkristalinamas iš metanolio. Gaunama 9,02 g (45,0%) kibirkščiuojančio norimo junginio hidrobromido; lyd. temp.: $210-203^{\circ}\text{C}$.

(I) formulės junginiai, kuriuose R^1 yra karbonilo grupė, R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis, $m = 1$, o $n = 2$, gauti pagal 44 pavyzdyje aprašytą metodiką, pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė

Pvz. Nr.	Ar	R^2	Druska	Lyd. temp., $^{\circ}\text{C}$	Išeiga, %
45	Fenilas	H	HBr	181 (MeOH-EtOH)	54,7
46	3-metilfenilas	H	HBr	168 (MeOH-EtOH)	32,7
47	4-metilfenilas	H	HBr	194 (MeOH-EtOH)	40,0
48	2,4-dimetilfenilas	H	HBr	167-163 (MeOH-2-propa- nolis)	29,5
49	4-fenilfenilas	H	HBr	186-188 (MeOH-EtOH)	59,5
50	3-metoksifenilas	H	HBr	164-165 (EtOH)	44,5
51	4-metoksifenilas	H	HBr	201 (MeOH-dimetilfor- mamas)	65,5
52	3,4-dimetoksifeni- las	H	HBr	195 (MeOH)	44,5
53	3,4,5-trimetoksife- nilas	H	HBr	210-212 (MeOH)	58,6
54	4-fluorfenilas	CH_3	HCl^a	166 (2-butanonas-ace- tonitrilas)	38,8
55	4-chlorfenilas	H	HBr	205-207 (MeOH)	58,4
56	4-bromfenilas	H	HBr	210 (MeOH)	56,5
57	5-chlor-2-tienilas	H	HBr	197-201 (MeOH)	47,5

^agaunant šį junginį, blogai besikristalinantis hidrobromidas veikiamas kalio karbonatu, išsiskyrusi aminoketono bazė ekstrahuojama dichlormetanu ir įprastu būdu paverčiama jos hidrochloridu.

58 p a v y z d y s

1-(4-bromfenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Sumaišoma 12,56 g (0,1 mol) tiazolidino hidrochlorido, 19,9 g (0,1 mol) 4-bromacetofenono, 12 ml 36 %-nio formaldehido tirpalo, 30 ml etanolio ir 5 lašai koncentruotos druskos rūgšties ir šildoma. Trumpai pavirinus su grįžtamu šaldytuvu, gaunamas homogeninis tirpalas. Pavirinus 7 valandas, tirpalas nugarinamas, alyvos pavidalo liekana maišant išpilama į 1000 ml acetono ir iškritusi į nuosėdas pradinė medžiaga nufiltruojama. Išgarinus filtratą, liekana perkristalinama iš etanolio arba metanolio. Gaunamas norimo junginio hidrochloridas; lyd. temp.: 170 °C.

59 p a v y z d y s

2-(3-tiazolidinil)acetofenono gavimas

Tirpalas, susidedantis iš 5,67 g (0,0637 mol) tiazolidino, 9,84 g (0,0637 mol) ω -chloracetofenono ir 6,50 g (0,0643 mol) trietilamino 30-je ml acetono, paliekamas stovėti 25 °C temperatūroje 12 valandų. Per tą laiką susidaro gausios kristalinės nuosėdos, kurios nufiltruojamos, perplaunamos 3 kartus po 50 ml karšto acetono; sumaišyti acetono tirpalai atšaldomi ir gaunama 5,30 g kristalinių nuosėdų, kurios yra norimo junginio bazinė forma. Išgarinus pradinį tirpalą ir liekaną apdorojus eteriu, gaunama dar 3,00 g medžiagos, kuri yra identiška pirmiau išskirtai medžiagai (pagal plonasluoksnių chromatografiją). Abu produktai sumaišomi ir įprastu būdu paverčiami hidrochloridu. Gauta druska perkristalinama iš metanolio. Gaunama 4,35 g (28,0 %) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 168-171 °C.

60 p a v y z d y s

2-(3-tiazolidinil)-4'-fluoracetofenono gavimas

Pagal 59 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradine medžiaga naudojant ω -chlor-4-fluoracetofenoną, gaunamas norimo junginio hidrochloridas 85 % išeiga (skaičiuojant nevalytam produktui); perkristalinus iš etanolio, lyd. temp.: 162-163 °C.

61 p a v y z d y s

1-fenil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Tirpalas, kuriame yra 8,43 g (0,06 mol) β -chlorpropiofenono, 4,10 g (0,05 mol) bevandenio natrio acetato ir 4,01 g (0,045 mol) tiazolidino 30-je ml etanolio, maišomas 25 °C temperatūroje 8 valandas. Nufiltravus nuosėdas ir išgarinus tirpiklį iš tirpalo, alyvos pavidalo gelsvos spalvos liekana, sverianti 9,3 g, įprastu būdu, acetono ir eterio mišinyje pavertčiama hidrochloridu (gaunama 9,9 g produkto). Perkristalinus iš metanolio, taip gautas norimo junginio hidrochloridas lydosi 170-171 °C temperatūroje; jis identiškas hidrochloridui, aprašytam 1 ir 43 pavyzdžiuose.

62 p a v y z d y s

3-(5,5-dimetil-4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)fenilpropa-1-ono gavimas

Panaudojant 61 pavyzdyje aprašytą metodiką iš pradinių medžiagų - (R,S)-5,5-dimetil-4-oksikarboniltiazolidino ir β -chlorpropiofenono 34,6 % išeiga gaunamas norimo junginio hidrochloridas; lyd. temp.: 138 °C (perkristalinus iš etanolio).

RECEIVED BY MAIL

63 p a v y z d y s

1-(4-chlorfenil)-3-(5,5-dimetil-4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)-propan-1-ono gavimas

Pagal 61 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradinėmis medžiagomis panaudojant (R,S)-5,5-dimetil-4-etoksikarboniltiazolidiną ir 4,β-dichlorpropiofenoną, 83,6 % išeiga gaunamas norimo junginio hidrochloridas. Lyd. temp.: 137 °C (perkristalinus iš etanolio).

64 p a v y z d y s

1,2-difenil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

9,31 g (0,05 mol) dezoksibenzoino, 5,02 g (0,04 mol) tiazolidino hidrochlorido, 2,00 g (0,67 mol) paraformaldehido ir 0,1 ml 37 %-nės druskos rūgšties mišinys, maišant, šildomas su grįžtamu šaldytuvu. Po valandos į homogeninį reakcijos mišinį dalimis pridedama dar 1,00 g (0,033 mol) paraformaldehido. Pašildžius dar 4 valandas, į reakcijos mišinį pridedama 60 ml acetono ir mišinys atšaldomas šaldytuve. Iš šio tirpalo pradine nufiltruojama nusėdusi medžiaga (1,58 g). Išgarinus pagrindinį tirpalą, alyvos pavidalo liekana sukietėja. Apdorojus šį produktą acetonu ir nufiltravus, gaunama 5,9 g kristalinės medžiagos, kuri perkristalinama iš pradžių iš acetonitrilo, o po to iš 2-propanolio ir etanolio mišinio 5:1 (pagal tūrį). Gaunama 2,15 g (16,1 %) vienalyčio norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 144-146 °C.

Iš aukščiau minėto gryno hidrochlorido, pridėjus natrio karbonato, išlaisvinama bazė, kuri toliau paverčiama jos metansulfonatu. Perkristalinus iš 2-propanolio ir diizopropilo eterio mišinio 1:1 (pagal tūrį), lyd. temp.: 145-146 °C.

65 p a v y z d y s

1-(4-chlorfenil)-3-(4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Į suspensiją, kuri susideda iš 8,06 g (0,05 mol) 4-etoksi-karboniltiazolidino ir 4,31 g (0,0525 mol) bevandenio natrio acetato 30-je ml absoliutaus etanolio, 20-25 °C temperatūroje, maišant, mažomis dalimis pridedama 10,66 g (0,025 mol) 4,β-di-chlorpropiofenono. Pamaišius 5 valandas, natrio chloridas nu-filtruojamas ir filtratas nugarinamas. Gausios gelsvos spalvos alyvingos nuosėdos tirpinamos 90 ml acetono ir eterio mišinio 2:1 (pagal tūrį) ir tirpalas suplakamas su bevandeniu kalio karbonatu. Nufiltravus tirpalą, jis parūgštinamas eteriniu vandenilio chlorido tirpalu, ir alyvos pavidalo nuosėdos kris-talinamos iš acetono, prieš tai nušviesinus tirpalą. Gaunama 6,40 g (35,1%) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 95-96°C.

66 p a v y z d y s

3-(4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)-1-fenilpropan-1-ono gavimas

Norimo junginio hidrochloridas gaunamas pagal 65 pavyzdyje aprašytą metodiką. Išeiga 32,7 %, lyd temp.: 88,5 °C, perkris-talinus iš acetono ir eterio mišinio.

67 1-(4-fluorfenil)-3-(4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Norimo junginio hidrochloridas gaunamas su 39,1 % išeiga; lyd. temp.: 104-105 °C, perkristalinus iš acetono.

68 p a v y z d y s

3-(4-etoksikarbonil-3-tiazolidinil)-1-(2-tienil)propan-1-ono gavimas

Į suspensiją, susidedančią iš 7,90 g (0,049 mol) 4-etoksi-karboniltiazolidino ir 4,22 g (0,0515 mol) bevandenio natrio acetato ir 25 ml absoliutaus etanolio, sulašinama 8,99 g (0,0515

mol) 2-(3-chlorpropionil)tiofeno. Pamaišius 9 valandas, iškrenta smulkūs balti natrio chlorido kristaliukai; jie nufiltruojami ir, išgarinus filtratą, į geltoną alyvos pavidalo liekaną pridedama eterinio vandenilio chlorido tirpalo. Gaunama 7,65 g (46,5 %) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 97-100 °C, perkristalinus iš acetono.

69 p a v y z d y s

1-(4-chlorfenil)-3-(5,5-dimetil-4-metoksikarbonil-3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Į suspensiją, susidedančią iš 8,50 g (0,0485 mol) 5,5-dimetil-4-metoksikarboniltiazolidino ir 4,18 g (0,0509 mol) bevandenio natrio acetato 30-je ml absoliutaus etanolio, kambario temperatūroje, maišant, per 30 minučių mažomis dalimis pridedama 10,34 g (0,0509 mol) 4-B-dichlorpropiofenono. Pamaišius dar 8 valandas, natrio chloridas nufiltruojamas ir, išgarinus filtratą, geltona alyvos pavidalo liekana paverčiama hidrochloridu, pridedant eterinio vandenilio chlorido tirpalo. Ši druska perkristalinama iš etanolio. Išeiga 64,9 %; lyd. temp.: 140 °C.

(I) formulės junginiai, kuriuose R^1 yra karbonilo grupė, R^2 ir R^6 yra vandenilis, R^3 yra metoksikarbonilo grupė, R^4 ir R^5 yra metilo grupės, m ir n lygūs 1, gauti pagal 69 pavyzdyje aprašytą metodiką. Jų konstantos ir išeigos duotos 6 lentelėje.

6 lentelė

Pvz. NR.	Ar	Druska	Lyd. temp., °C	Išeiga, %
70	4-fluorfenilas	HCl	134-136 (EtOH)	22,8
71	4-bromfenilas	HCl	148 (EtOH)	62,1
72	2-tienilas	HCl	138 (EtOH-eteris)	36,1

7P

73 p a v y z d y s

1-fenil-5-(tetrahydro-1,3-tiazin-3-il)pent-1-en-3-ono gavimas

5,45 g (0,037 mol) 4-fenil-3-buten-2-ono, 6,81 g (0,037 mol) tetrahydro-1,3-tiazino hidrobromido, 1,50 g (0,05 mol) paraformaldehido, 20 ml etanolio ir 0,1 ml 48 %-nės bromo vandenilio rūgšties mišinys, maišant šildomas su grįžtamu šaldytuvu. Po vienos valandos pridedama dar 1,27 g (0,042 mol) paraformaldehido, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 2 valandas. Pridedama 15 ml acetono, ir reakcijos mišinys, kuriame yra kristalinis produktas, atšaldomas ir nufiltruojamas. Gaunama 8,1 g norimo junginio kristalinio hidrobromido, kurį du kartus perkristalinus iš metanolio, gaunama 3,95 g gryno hidrobromido. Nuesėdos, gautos perkristalinus, turi solvatinį metanolį, kurį galima pašalinti, pašildžius vakuume 78 °C temperatūroje.

Skaičiuojant pagal perkristalintą gryną produktą, išeiga yra 31,2%; lyd. temp.: 179 °C.

74 p a v y z d y s

1-(4-chlorfenil)-5-(tetrahydro-1,3-tiazin-3-il)pent-1-en-3-ono gavimas

Norimo junginio hidrobromidas gaunamas pagal 73 pavyzdyje aprašytą metodiką. Išeiga: 45,1 %; lyd. temp.: 181-182 °C, perkristalinus iš metanolio.

75 p a v y z d y s

2-benzil-1-fenil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

10,51 g (0,05 mol) 1,3-difenilpropan-1-ono, 6,28 g (0,05 mol) tiazolidino hidroklorido, 3,75 g (0,125 mol) paraformaldehido ir 25 ml 37 % druskos rūgšties mišinys, maišant, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas. Atšaldžius mišinį, iš jo iškrenta 2,50 g balto produkto, kuris yra nesureagavęs tia-

zolidino hidrochloridas. Nugarinus filtratą, gelsvos spalvos liekana, sverianti 16,52 g, 3 kartus gerai perplaunama po 20 ml eterio. Gaunama 7,80 g baltų miltelių pavidalo medžiagos, kuri suspenduojama vandenyje, netirpi dalis perkristalinama du kartus iš 2-propanolio ir gaunama 3,50 g (20,1 %) norimo junginio hidrochlorido; lyd. temp.: 134 °C.

76 p a v y z d y s

1-(4-fluorfenil)-3-(2-metil-3-tiazolidinil)propan-1-ono gavimas

Į suspensiją, susidedančią iš 2,06 g (0,02 mol) 2-metil-tiazolidino ir 1,64 g (0,02 mol) bevandenio natrio acetato 20-je ml etanolio, per 30 minučių, maišant, kambario temperatūroje mažomis dalimis pridedama 3,73 g (0,02 mol) ω -chlor-4-fluorpropiofenono. Pamašius dar 3 valandas, reakcijos mišinys išgarinamas, pridedama sotaus natrio karbonato tirpalo į alyvos pavidalo geltoną liekaną ir du kartus ekstrahuojama eteriu po 30 ml. Išdžiovinus ir nugarinus ekstraktą, alyvos pavidalo geltona liekana tirpinama acetone ir parūgštinama 48 %-ne bromo vandenilio rūgštimi. Gaunama 4,26 g balto kristalinio produkto, kurį du kartus perkristalinus iš etanolio, gaunama 2,00g (29,9%) norimo junginio hidrobromido; lyd. temp.: 151-152 °C.

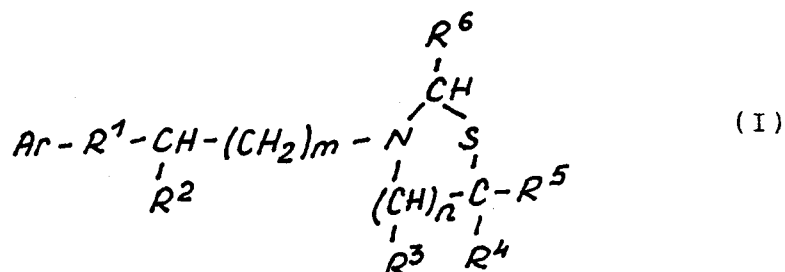
(I) formulės junginiai, kuriuose R^1 yra karbonilo grupė, R^2 , R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis, o n bei m lygūs 1, kurie gauti pagal 76 pavyzdyje aprašytą metodiką, duoti 7 lentelėje.

7 lentelė

Pvz. Nr.	Ar	R^6	Druska	Lyd. temp., °C	Išeiga, %
77	4-chlorfenilas	CH_3	HBr	154 (EtOH)	56,6
78	4-fluorfenilas	C_2H_5	HBr	160 (EtOH)	38,4

Išradimo apibrėžtis

1. Azotą ir sierą turinčių heterociklinių junginių, kurių formulė (I):



kurioje

Ar yra arba mono-, arba polipakeista arilo arba heteroarilo grupė;

R^1 yra karbonilo arba (C_{2-6} -alkenil)karbonilo grupė;

R^2 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas, fenilas arba fenil-(C_{1-4} -alkilas);

R^3 yra vandenilis arba (C_{1-6} -alkoksi)karbonilo grupė;

R^4 ir R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilo grupė;

R^6 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilo grupė arba halogenfenilo grupė;

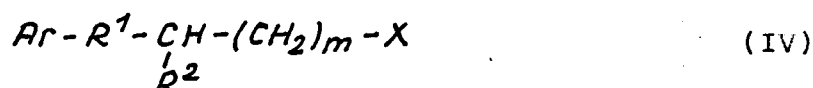
m lygu 0 arba 1; ir

n lygu 1 arba 2

su sąlyga, kad R^2 yra vandenilis, jeigu $m = 0$;

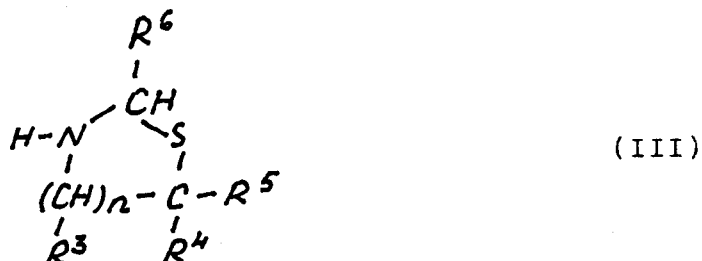
o taip pat ir šių junginių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) atliekama ketono, kurio formulė (IV)



kurioje Ar, R^1 , R^2 ir m turi aukščiau aprašytas reikšmes, o X yra halogeno atomas, reakcija su heterocikliniu junginiu, kurio for-

mulė (III):



kurioje R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir, esant reikalui, gauti (I) formulės junginiai paverčiami į jų adityvines druskas su rūgštimis; arba

b) atliekama ketono, kurio formulė (II):



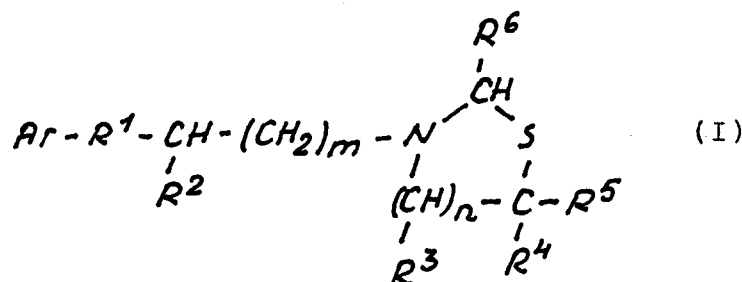
kurioje Ar , R^1 ir R^2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, su sierą ir azotą turinčio heterociklinio junginio druska, kurios formulė (III), kurioje R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, ir su formaldehidu arba formaldehido šaltiniu, kurioje susidaro (I) formulės junginys, kuriame Ar , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o $m = 1$.

2. Būdas pagal 1 p. a) arba b) poskyrį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija atliekama poliariniame tirpiklyje, geriausia C_{1-6} -alkanolyje arba ketone.

3. Būdas pagal 1 p. a) poskyrį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rūgštis surišančia medžiaga naudojamas žemės nysis tretinis aminas, tinkamiausia trietilaminas, arba natrio acetatas.

4. Būdas pagal 1 p. b) poskyrį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad medžiaga-- formaldehido donoru--naudojamas paraformaldehidas arba dimetoksimetanas.

5. Nauji azotą ir sierą turintys heterocikliniai junginiai, kurių formulė (I):



kurioje

Ar yra mono- arba polipakeista arilo arba heteroarilo grupė;

R¹ yra karbonilo arba (C₂₋₆-alkenil)karbonilo grupė;

R² yra vandenilis, C₁₋₆-alkilas, fenilas arba fenil-(C₁₋₄-alkilas);

R³ yra vandenilis arba (C₁₋₆-alkoksi)karbonilo grupė;

R⁴ ir R⁵, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba

C₁₋₆-alkilo grupė;

R⁶ yra vandenilis, C₁₋₆-alkilo grupė arba halogenfenilo grupė;

m = 0 arba 1; ir

n = 1 arba 2,

su sąlyga, kad R² yra vandenilis, jeigu m = 0;

bei šių junginių adityvinės druskos su rūgštimis.

6. (I) formulės junginiai, kuriuose Ar yra fenilo arba tienilo grupė, kurioje gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip halogenas, C₁₋₆-alkilas, C₁₋₆-alkoksigrupė, nitrogrupė, fenil(C₁₋₄-alkoksi)grupė, C₁₋₆-alkiltiogrupė, C₁₋₅-alkilsulfinilo grupė, halogenfenilas, fenilas arba piperidinofenilas;

R¹ yra karbonilo arba etilenkarbonilo grupė;

R² yra vandenilis, C₁₋₄-alkilas, fenilas arba benzilas;

R³ yra vandenilis arba (C₁₋₄-alkoksi)karbonilo grupė;

R⁴ ir R⁵, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba

C₁₋₄-alkilo grupė;

R^6 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilo grupė arba fenilo grupė, kurioje yra halogeno pakaitas;

$m = 0$ arba 1;

ir

$n = 1$ arba 2,

su sąlyga, kad R^2 yra vandenilis, kai $m = 0$;

bei šių junginių adityvinės druskos su rūgštimis.

7. Junginiai, pasirinkti iš grupės, į kurią įeina

1-(4-metiltiofenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(4-fluorfenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(2-tienil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(4-fluorfenil)-3-(5,5-dimetil-4-metoksikarbonil-3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(4-bromfenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(2-metil-4-metoksifenil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(4-bromfenil)-2-metil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(5-chlor-2-tienil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-fenil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-fenil-2-metil-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas;

1-(4-fenilfenil)-3-(tetrahidro-1,3-tiazin-3-il)propan-1-onas ir

1-(5-etil-2-tienil)-3-(3-tiazolidinil)propan-1-onas,

o taip pat ir šių junginių adityvinės druskos su rūgštimis.

8. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo,

kad joje kaip veiklioji medžiaga, yra naujas (I) formulės

azotą ir sierą turintis heterociklinis junginys, kuriame Ar,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m ir n turi apibrėžties 1 p. nurody-

tas reikšmes, su sąlyga, kad kai $m = 0$, R^2 yra vandenilis, ar-

ba šio junginio farmaciškai tinkama adityvinė druska su rūgš-

timi mišinyje su paprastai farmacijos pramonėje naudojamais

nešėjais ir/arba priedais.

VILNIEKIS PATENTAS

9. Kompozicija pagal 8 p., b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kaip veiklioji medžiaga yra (I) formulės junginys, kuriame Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m ir n turi apibrėžties 2 p. nurodytas reikšmes, su sąlyga, kad kai $m = 0$, R^2 yra vandenilis, arba šio junginio farmaciškai tinkama adityvinė druska su rūgštimi mišinys su paprastai farmacijos pramonėje naudojamais nešėjais ir/arba priedais.

10. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame, kaip veiklioji medžiaga, sumaišomas naujas azotą ir sierą turintis heterociklinis junginys, kurio formulė (I), kurioje Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m ir n turi apibrėžties 1 p. nurodytas reikšmes, su sąlyga, kad R^2 yra vandenilis, kai $m = 0$, arba šio junginio farmaciškai tinkama druska, pagaminta, panaudojant gavimo būdą pagal apibrėžties 1 p., su paprastai farmacijos pramonėje naudojamais nešėjais ir/arba priedais ir paverčiama į farmacinę kompoziciją.