

(19)



(10) **LT IP614 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP614**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/38**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 04**

A61K 31/381

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

A61K 31/40

A61P 9/00

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

C07D 333/00

C07D 409/00

C07D 413/00

C07D 521/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **90 15591, 1990 12 12, FR**
5010501, 1991 12 11, SU

(71) Pareiškėjas:

**LABORATOIRE L. LAFON, 19, avenue du Professeur Cadiot, 94701 Maisons
Alfort Cedex, FR**

(72) Išradėjas:

Louis LAFON, FR

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Aminoalkilketono dariniai ir terapinė kompozicija jų pagrindu

(57) Referatas:

—

TIK

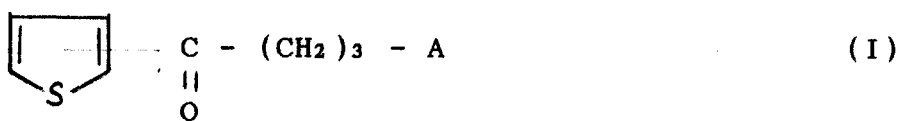
AMINOALKILKETONO DARINIAI IR
TERAPINĖ KOMPOZICIJA JŲ PAGRINDU

Šis išradimas aprašo naujus aminoalkilketono darinius, jų gavimo būdą ir pritaikymą terapijoje, ypač kaip periferinius vazodilatatorius.

Patente FR-A-2 134 218 buvo aprašyti aminoalkilketonų dariniai, turintys periferinį vazodilatacinį aktyvumą, jų tarpe buflomedilis.

Šio išradimo tikslas yra pagaminti naujus junginius, kurie turėtų ne tik periferinį vazodilatacinį aktyvumą, bet taip pat turėtų ir metabolitinį aktyvumą.

Šis tikslas pasiekiamas naudojant junginius, kurių formulė:

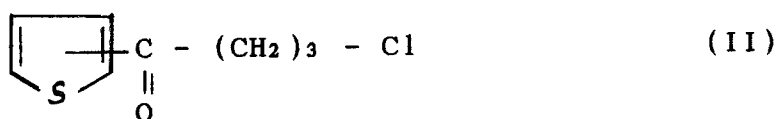


kur A pasirenkamas iš pirolidino-, piperidino-, morfolino-, 1-imidazolinės, heksametilenimino-, 1-piperazinilinės grupių, kai tos grupės yra nepakeistos arba gali turėti 1 arba 2 pakaitus, pasirenkamus iš C₁-C₃- alkilinės ir C₁-C₃-hidroksialkilinės grupių, ir šių junginių druskas su farmakologiškai priimtinomis rūgštimis.

Grupės A pavyzdžiais gali būti pirolidino-, 2,4- arba 2,5-dimetilpirolidino-, piperidino-, 3-metilpiperidino-, 3-hidroksimetilpiperidino-, morfolino-, 1-imidazolinė, heksametilenimino- ir N-metilpiperazino grupės.

Terminas "adityvinės su farmakologiškai priimtinomis rūgštimis" reiškia druskas, kurios turi laisvų bazių biologines savybes, nesukeldamos nepageidaujamo efekto. Šiomis druskomis gali būti, iš dalies, druskos, susidarančios su mineralinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis; su rūgščiomis metalų druskomis, būtent natrio hidrofosfatu bei kalio hidrosulfatu, ir su organinėmis rūgštimis, būtent skruzdžių rūgštimi, acto rūgštimi, propijono rūgštimi, glikoline rūgštimi, oksalo rūgštimi, fumaro rūgštimi, maleino rūgštimi, citrinų rūgštimi, malono rūgštimi, sulfometano rūgštimi, pieno rūgštimi, gintaro rūgštimi, vyno rūgštimi.

Šiame išradime aprašomi junginiai gali būti susintetinti vykstant kondensacijos reakcijai chlorą turinčio junginio, kurio formulė:



su cikliniu aminu, kurio formulė:



kur A turi anksčiau nurodytą reikšmę.

Ši reakcija gali vykti tirpikliuose, kurie paprastai vartojami kondensacijos reakcijoms.

Vienu atveju šiame išradime aprašomi junginiai gali būti susintetinti reaguojant nitrilui, kurio formulė:



su 2- arba 3-bromtiofeno ličio ličio dariniais; po to seka hidrolizė.

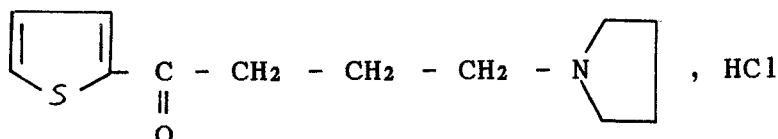
Ši reakcija gali vykti klasikinėmis ličio darinių panaudojimo sąlygomis.

Druskas galima gauti klasikiniu būdu, vykstant 1 formulės junginių reakcijai su farmakologiškai priimtina rūgštimi atitinkamame tirpiklyje.

Toliau esantys pavyzdžiai iliustruoja šiame išradime aprašomų junginių gavimą.

1 PAVYZDYS

4-pirolidino-1-(2-tienil)-butanono hidrochlorido
gavimas (CRL 41687).



I tirpalą, laikomą 100°C temperatūroje, kuriame yra 18,5ml (0,22 molio) pirolidino 35-se ml toluolo, supilama per 30 min. 18,85g (0,10 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitinama drėkinant flegma 2 valandas. Reakcijos terpę praskiedžia etilo eteriu, kurį praplauna vandeniu. Organinę fazę ekstrahuoja 2n druskos rūgšties tirpalu, vėliau pašarmina natrio hidroksidu ir ekstrahuoja etilo eteriu. Organinę fazę džiovina natrio sulfatu (sausu) ir apdoroja izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

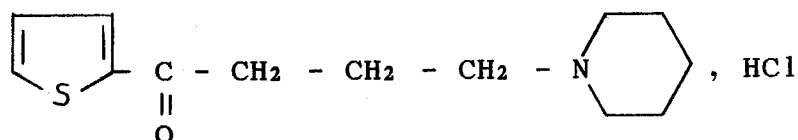
Gautas nuosėdas valo dukart iš eilės kristalizuojant bei paveikiant medžio anglimi CXA izopropanolyje ir absoliučiaame etanolyje, gaunama 11,1g pilkšvų miltelių, kurių tirpumas vandenyje 20%.

L.t. * (pagal Koflerį) 177°C

Išeiga 46,3 %.

2 PAVYZDYS

4-piperidino-1-(2-tienil)-butanono hidrochlorido
gavimas (CRL 41696).



I tirpalą, esantį flegmos susidarymo temperatūroje, turintį 18,7g (0,22 molio) piperidino 35-iuose ml toluolo, supilama per 30 min 18,9 g (0,10 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitinama 2 valandas. Reakcijos terpe praskiedžia etilo eteriu, kurį praplauna vandeniu. Organinę fazę ekstrahuoja praskiestos druskos rūgšties tirpalu, o vandeninę fazę pašarmina natrio hidroksidu. Ekstrahuoja etilo eteriu ir, išdžiovinus sausu natrio sulfatu, paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

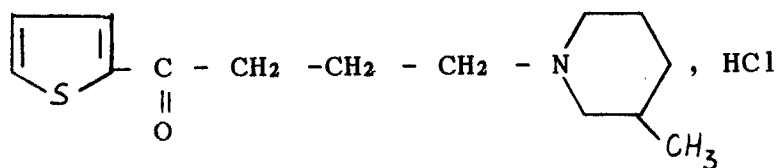
Nuosėdas, gautas nufiltravus, valo perkristalinant iš absoliutaus etanolio, gauna 22,5 g smėlio spalvos miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 178°C.

Išeiga 82,3 %.

3 PAVYZDYS

4-(3-metilpiperidino)-1-(2-tienil)-butanono
hidrochlorido gavimas (CRL 41686).



I tirpalą, laikomą 100°C temperatūroje ir turintį 21,8 g (0,22 molio) 3-metilpiperidino 35 ml toluolo, supila per 30 min 18,85 g (0,10 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitina drėkinant flegma 2 valandas. Reakcijos terpę praskiedžia etilo eteriu, kurį praplauna vandeniu. Organinę fazę ekstrahuoja praskiestos druskos rūgšties tirpalu, kuri paskui pašarmina natrio hidroksidu ir savo ruožtu ekstrahuoja etilo eteriu. Organinę fazę džiovina natrio sulfatu (sausu) ir paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

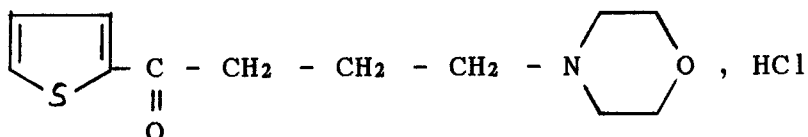
Gautas nuosėdas valo vieną kartą perkristalinant iš izopropanolio, gauna 18 g baltų miltelių, kurių tirpumas vandenyje 20%.

L.t. * (pagal Koflerį) 164°C.

Išeiga 62,6 %.

4 PAVYZDYS

4-morfolino-1-(2-tienil)-butanono hidrochlorido gavimas
(CRL 41698).



I tirpalą, esantį flegmos susidarymo temperatūroje ir turintį 19,2 g (0,22 molio) morfolino 35 ml toluolo, supila per 15 min 18,9 g (0,20 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitina 2 valandas. Reakcijos terpę praskiedžia etilo eteriu, kuri praplauna vandeniu. Organinę fazę ekstrahuoja praskiestu druskos rūgšties tirpalu, o vandens fazę pašarmina natrio hidroksidu. Ekstrahuoja etilo eteriu ir išdžiovinus sausu natrio sulfatu paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

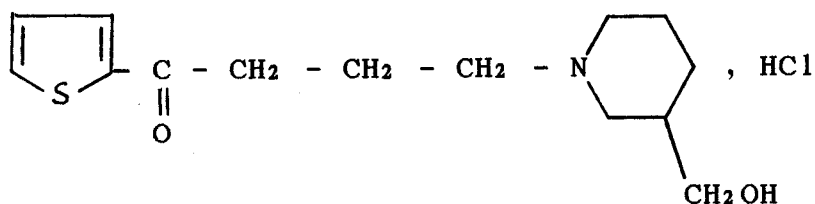
Nufiltravus gautos nuosėdos valomos perkristalinant iš metanolio, gauna 12,7 g smėlio spalvos miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 210°C.

Išeiga 46,1 %.

5 PAVYZDYS

4-(3-hidroksimetilpiperidino)-1-(2-tienil)-butanono
hidrochlorido gavimas (CRL 41697).



I tirpalą, esantį flegmos susidarymo temperatūroje ir turintį 38 g (0,33 molio) 3-piperidinilmetanolio 55 ml toluolo, supilama per 30 min 28,3 g (0,15 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitinama 2,5 valandas. Reakcijos terpę praskiedžia etilacetatu, kuri praplauna vandeniu. Organinę fazę ekstrahuoja praskiestos druskos rūgšties tirpalu, o vandeninę fazę pašarmina natrio hidroksidu. Ekstrahuoja etilacetatu ir išdžiovinus sausu natrio sulfatu paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

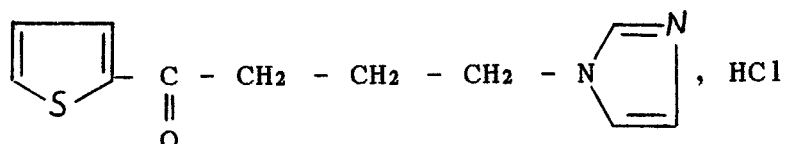
Nufiltravus gautos nuosėdos valomos perkristalinant iš etanolio, gaunama 26 g pilkšvų miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 160°C.

Išeiga 57,1 %.

6 PAVYZDYS

4-(1-imidazolil)-1-(2-tienil)-butanono hidrochlorido gavimas (CRL 41703).



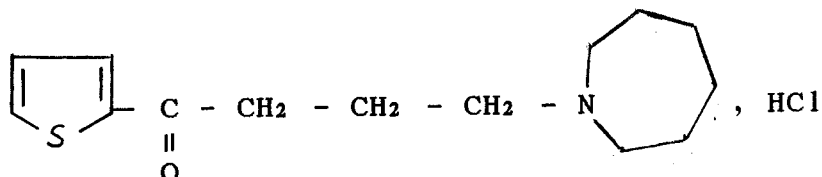
I tirpalą, esantį 90°C ir turintį 15 g (0,22 molio) imidazolo 35-iuose ml toluolo, supilama 18,9 g (0,10 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitinama drėkinant flegma 4 valandas. Reakcijos terpę praskiedžia etilacetatu, kurį praplauna vandeniu, ir ekstrahuoja praskiestu druskos rūgšties tirpalu. Vandeningą fazę pašarmina natrio hidroksidu, ekstrahuoja etilacetatu, kurį išdžiovina sausu natrio sulfatu. Tirpalą apdoroja etanoliu, turinčiu chloro vandenilio, o netirpią medžiagą išvalo praplaunant acetonu; gaunama 6 g smėlio spalvos miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 132°C.

Išeiga 23,4 %

7 PAVYZDYS

4-heksametilenimino-1-(2-tienil)-butanono hidrochlorido gavimas (CRL 41683).



I tirpalą, esantį 100°C temperatūroje ir turintį 32,7 g (0,33 molio) heksametilenimino 50 ml toluolo, supila per 30 min 28,3 g (0,15 molio) 4-chlor-1-(2-tienil)-butanono ir kaitina drėkinant flegma 3 valandas. Reakcijos terpe praskiedžia 150 ml etilo eterio, netirpią medžiagą nufiltruoja, o filtratą ekstrahuoja praskiestu druskos rūgšties tirpalu. Vandeningą fazę pašarmina koncentruotu natrio hidroksidu ir savo ruožtu ekstrahuoja etilo eteriu. Sausu natrio sulfatu išdžiovinta organinė fazė paveikiama izopropanoliu, turinčiu vandenilio chlorido.

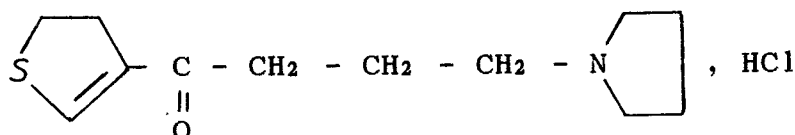
Nuosėdos atskiriamos filtruojant, paskui valomos kristalinant paveikus medžio anglimi CXA absoliučiaje etanolyje, gaunama 33,1 g smėlio spalvos miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 181°C.

Išeiga 76,75 %.

8 PAVYZDYS

4-pirolidino-1-(3-tienil)-butanono hidrochlorido
gavimas (CRL 41724).



Azoto atmosferoje į tirpalą, esantį -70°C temperatūroje ir turintį 69 ml (0,11 molio) butylličio, kurio koncentracija 1,6 M heksane, praskiesto 150 ml etilo eterio, supilamas per 10 min tirpalas, turintis 16,3 g (0,10 molio) 3-bromtiofeno 50 ml etilo eterio.

Palaikant -50°C temperatūroje, per 15 min supilama 12,5 g 4-pirolidinobutironitrilo ir maišoma 2 valandas, leidžiant grįžti į kambario temperatūrą. Reakcijos mišinį supila į 85 g ledo ir 42,5 ml 12n druskos rūgšties, maišo 1 valandą, vandeningą fazę dekantuoja, pašarmina natrio hidroksidu ir ekstrahuoja etilo eteriu.

Organinę fazę praplauna vandeniu, išdžiovina sausu natrio sulfatu, paskui paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

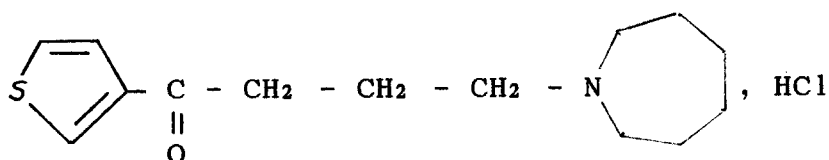
Gautas nuosėdas valo kristalinant ir paveikiant medžio anglimi CXA mišinyje su etilacetatas-125(izopropanolis-4,0, gauna 15 g smėlio spalvos miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 124°C.

Išeiga 64,2 %.

9 PAVYZDYS

4-heksametilenimino-1-(3-tienil)-butanono hidrochlorido gavimas (CRL 41725).



Azoto atmosferoje į tirpalą, esantį -70°C temperatūroje ir turintį 69 ml (0,11 molio) butilličio, kurio koncentracija 1,6 M heksane, praskiesto 150 ml etilo eterio, supila per 15 min tirpalą, turintį 16,3 g (0,10 molio) 3-bromtiofeno 50-yje ml etilo eterio.

Palaikant -50°C temperatūroje, per 10 min supilama 16,6 g (0,10 molio) heksametileniminobutironitrilo ir maišoma 4 valandas, leidžiant sugrižti į kambario temperatūrą. Reakcijos mišinį išpila į 85 g ledo ir 42,5 ml 12n druskos rūgšties, maišo 1 valandą, vandens fazę dekantuoja, pašarmina natrio hidroksidu ir ekstrahuoja etilo eteriu.

Organinę fazę praplauna vandeniu, išdžiovina sausu natrio sulfatu, paskui paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

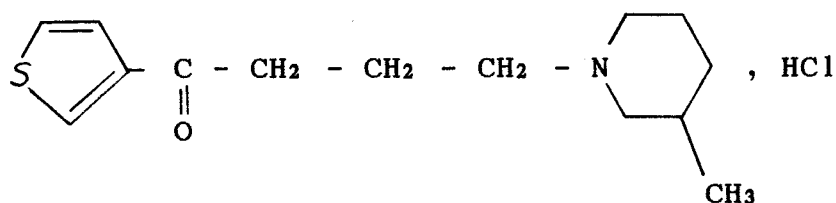
Gautas nuosėdas valo kristalinant ir paveikiant medžio anglimi CXA absoliučiaame etanolyje, gauna 19,5 g pilkšvų miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) 200-202°C.

Išeiga 67,8 %.

10 PAVYZDYS

4-(3-metilpiperidino)-1-(3-tienil)-butanono
hidrochlorido gavimas (CRL 41726).



a) 4-(3-metilpiperidino)-butironitrilo gavimas.

I tirpalą, esantį flegmos susidarymo temperatūroje ir turintį 58,8 ml (0,50 molio) 3-metilpiperidino 65 ml benzolo, per 25 min supilama 27,2 g (0,25 molio) 4-chlorbutironitrilo. Drėkinimas flegma tęsiamas 2 valandas, nuosėdas pašalinamos filtruojant ir litras filtrato išdžiovinamas sumažintame slėgyje.

Likutis valomas distiliuojant sumažintame slėgyje, gauna 29,2 g bespalvės skystos alyvos.

V.t.(5-6 mm) 100°C.

Išeiga 70,3 %.

b) 4-(3-metilpiperidino)-1-(3-tienil)-butanono gavimas.

Azoto atmosferoje i tirpalą, esantį -70°C temperatūroje ir turintį 69 ml (0,11 molio) butilličio, kurio

koncentracija 1,6 M heksane, praskiesto 150ml etilo eterio, per 10 min supilamas tirpalas, turintis 16,3 g (0,10 molio) 3-bromtiofeno 50 ml etilo eterio.

Palaikant -50°C temperatūrą, per 15 min supilama 16,6g (0,10 molio) a) stadijoje gauto produkto ir maišoma 2 valandas, leidžiant sugrižti prie kambario temperatūros. Reakcijos mišinį išpila į 85 g ledo ir 42,5 ml 12n druskos rūgšties, maišo 1 valandą, dekantuoja vandeninę fazę, kurią pašarmina natrio hidroksidu ir ekstrahuoja etilo eteriu.

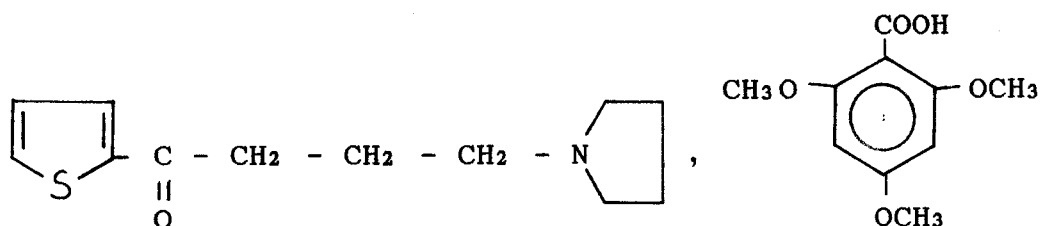
Organinę fazę praplauna vandeniu, išdžiovina sausu natrio sulfatu, paskui paveikia izopropanoliu, turinčiu chloro vandenilio.

Gautas nuosėdas valo kristalinant ir paveikiant medžio anglimi CXA absoliučiam etanolyje, gauna 16,1 g rausvų miltelių, tirpių vandenyje.

L.t. *	(pagal Koflerį)	184°C.
Išeiga		56 %
Bendra išeiga		39,4 %.

11 PAVYZDYS

4-pirolidino-1-(2-tienil)-butanono 2,4,6,-trimetoksi-
benzoato gavimas (CRL 41784).



Sumaišoma 9,9 g (0,044 molio) 4-pirolidino-1-(2-tienil)-butanono ir 9,4 g (0,044 molio) 2,4,6-trimetoksibenzoinės rūgšties 50-je ml acetono. Maišoma 1 valandą kambario temperatūroje, reakcijos mišinį praskiedžia 25 ml acetono ir pakaitina iki flegmos susidarymo temperatūros, kad ištirtų.

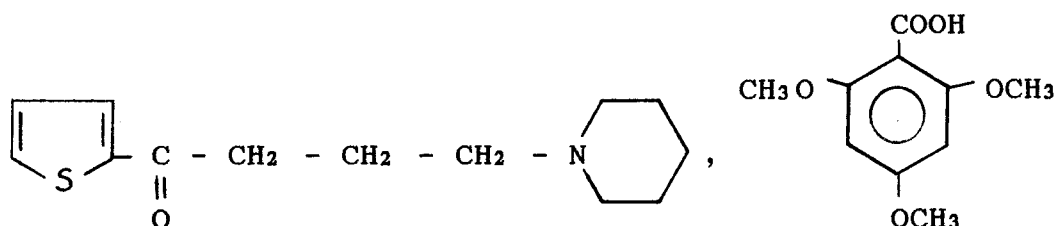
Atšaldžius ir nufiltravus išskirta 12,3 g smėlio spalvos miltelių, pakaitinus tirpių vandenyje.

L.t. * (pagal Koflerį) apytiksliai 115°C

Išeiga 64,2 %.

12 PAVYZDYS

4-piperidino-1-(2-tienil)-butanono 2,4,6-trimetoksi-
benzoato gavimas (CRL 41777).



I tirpalą, turintį 10 g (0,0365 molio) 4-piperidino-1-(2-tienil)-butanono 50-je ml metanolio, sudeda 7,7 g (0,0365 molio) 2,4,6-trimetoksisbenzoinės rūgšties. Maišo 30 min kambario temperatūroje, reakcijos mišinį išdžiovina ir likutį ekstrahuoja acetonu. I tirpalą pila etilo eterį, nuosėdas atskiria filtruojant.

Šis produktas valomas praplaunant acetone, paskui kristalinant ir paveikiant medžio anglimi CXA acetone, gaunama 6,8 g baltų miltelių, tirpių vandenyje pakaitinus.

L.t.* apytiksliai 100°C (pastą primenantis lydymasis)

Išeiga 41,5 %.

* visuose pavyzdžiuose pažymėta momentinė lydymosi temperatūra

Toliau pateikiami farmakologiniai ir toksikologiniai rezultatai, parodantys išradime aprašomų junginių išskirtines savybes.

a) ŪMUS TOKSIŠKUMAS

Ūmus toksiškumas nustatomas duodant pelėms per os (standartas NMRI).

Junginys	LD 50 (mg-kg)
1 pavyzdys	121±10
2 pavyzdys	235±35
3 pavyzdys	207±29
7 pavyzdys	131±15

b) AKTYVUMAS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ ATŽVILGIU

Junginių aktyvumas tirtas suleidžiant į veną narkozėje esantiems šunims.

1 pavyzdžio junginys (CRL 41687)

Šis junginys žymiai padidina kraujo kiekį šlaunyje, pradedant nuo dozės 1mg/kg. Vartojant dozę 4mg/kg, kraujo kiekis šlaunyje padidėja 170 %.

Palyginant matome, kad buflomedilio dozė 4 mg/kg padidina kraujo kiekį šlaunyje 106 %.

To paties bandymo metu nepastebėta ryškių arterinio kraujospūdžio pokyčių, vartojant 1 pavyzdžio junginio dozę net 4 mg/kg.

2 pavyzdžio junginys (CRL 41696)

Šis junginys žymiai padidina kraujo kiekį šlaunyje, pradedant doze 1 mg/kg. Pradedant doze 2mg/kg, padidina kraujo kiekį šlaunyje taip pat intensyviai, kaip ir buflomedilio dozė 4 mg/kg, tačiau nekintant arteriniam kraujospūdžiui. 2 pavyzdžio junginio poveikis trunka ilgiau, negu buflomedilio.

7 pavyzdžio junginys (CRL 41683)

Šis junginys ryškiai padidina, dar ir ilgesniam laikui, kraujo kiekį šlaunyje, pradedant 1,14 mg/kg doze. Šis padidėjimas yra ryškesnis, negu nustatomas vartojant 4 mg/kg buflomedilio.

c) MIKROCIRKULIACINIS AKTYVUMAS

Suleidus į veną buvo nustatomas junginių aktyvumas kraujo mikrocirkuliacijos atžvilgiu triušio ausyje.

Vartojant 1 mg/kg dozę į veną, 1 ir 7 pavyzdžio junginiai (CRL 41687 ir CRL 41683) žymiai ir ilgam laikui padidina neterminalinės arteriolės diametrą.

d) POVEIKIS METABOLIZMUI

Ištirtas junginių poveikis į ATF šviežiame kraujyje in vivo BMR 31P spektroskopijos pagalba.

Rezultatai pateikiami žemiau esančioje lenetelėje pokyčių procentine išraiška.

Junginys	γ -ATF	α -ATF	β -ATF
1 pavyzdys	+36,7%	+41,4%	+31,2%
3 pavyzdys	+34,7%	+54,2%	+54,6%

Tokie patys bandymai, atlikti su buflomediliu, neparodė procentinio ATF kiekio pokyčio.

Aprašomo išradimo objektas taip pat yra terapinės kompozicijos, turinčios kaip veiklų komponentą 1 formulės junginį arba vieną iš jo druskų, susidariusią su farmakologiškai priimtinais rūgštimis.

Šio išradimo terapinės kompozicijos gali būti duodamos žmogui arba gyvūnams oraliniu arba parenteraliniu būdu.

Jų paruoštos formos gali būti kietos, pusiau kietos arba skystos. Kaip pavyzdį galima nurodyti tabletes, želatinines kapsules, žvakutes, tirpalus arba aerozolinių suspensijas, o taip pat prailginto veikimo formas bei implantuotas formas su lėtu išsiskyrimu.

Šiose kompozicijose aktyvus komponentas paprastai sumaišomas su viena arba keliomis įprastinėmis

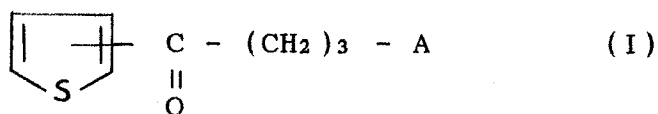
farmakologiškai priimtiniomis indiferentiškomis specialistams žinomomis medžiagomis.

Savaime suprantama, vartojamo aktyvaus komponento kiekis priklauso nuo paciento, kuris gydomas, nuo vartojimo būdo ir ligos sunkumo.

Paprastai peroraliniu būdu galima vartoti šio išradimo junginius nuo 100 iki 800 mg per parą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Aminoalkilketono dariniai, kurių formulė:



kur A pasirenkamas iš pirolidino-, piperidino-, morfolino-, 1-imidazolinės, heksametilenimino-, 1-piperazinilo grupių, kai tos grupės yra nepakeistos arba gali turėti 1 arba 2 pakaitus, pasirenkamus iš C_1 - C_3 - alkilinės ir C_1 - C_3 - hidroksialkilinės grupių ir šių junginių druskos su farmakologiškai priimtinais rūgštimis.

2. Junginiai pagal p. 1, kur A yra pirolidino grupė.
3. Junginiai pagal p. 1, kur A pasirinkta iš piperidino-, 3-metilpiperidino-3, 3-hidroksimetilpiperidino grupių.
4. Terapinė kompozicija, *pasižyminti* tuo, kad joje aktyvus komponentas yra junginys pagal vieną iš p. 1-3.