

(19)



(10) **LT 3148 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3148**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 233/78,
C07D 403/10,
C07D 232/22,
A61K 31/41,**

(21) Paraiškos numeris: **IP119**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 09 08**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 01 31**

(31,32,33) Prioritetas: **9111161, 1991 09 10, FR**

(72) Išradėjas:

**Pierre Perreaut, FR
Claude Muneaux, FR
Yvette Muneaux, FR**

(73) Patent savininkas:

ELF SANOFI, 32-34 rue Marbeuf, F-75008 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

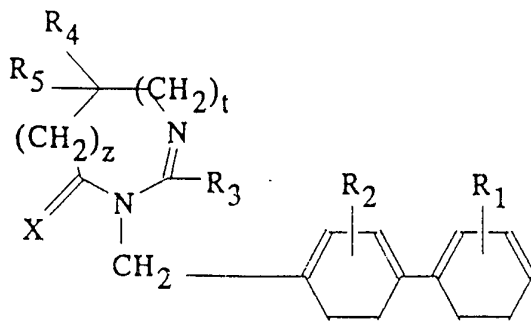
Marija Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J.Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-pakeisti heterocikliniai dariniai, jų gavimas, ir iš jų sudarytos vaistinės kompozicijos

(57) Referatas:

N-pakeisti heterocikliniai dariniai, kurių formulė:



(I).

kurioje:

R₁ ir R₂ yra panašūs arba skirtingi, ir kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba pasirinkta grupė: alkilo tarp C₁-C₄, alkoksilo tarp C₁-C₄, amino, aminometilo, karboksilo, alkoksikarbonilo, kurioje alkoksigrupė yra tarp C₁-C₄, ciano, tetrazolio, metiltetrazolio, metilsulfonilamino, trifluormetilsulfonilamino, trifluormetilsulfonilaminometilo, N-cianacetamido, N-hidroksiacetamido, N-(4-karboksi-1,3-tiazol-2-il)-acetamido, ureido, cian-2-guanidinkarbonilo, 2-cian-guanidinmetilo, imidazol-1-il-karbonilo, 3-cian-2-metil-izotioureidometilo, su sąlyga, kad bent vienas iš R₁ ar R₂ nebūtų vandenilis,

- R₃ yra vandenilis, alkilo grupė tarp C₁-C₆, nekeičiama ar keičiama vienu ar daugiau halogeno atomais, alkenilo tarp C₂-C₆, cikloalkilo tarp C₃-C₇, fenilo, fenilalkilo, kurioje alkilgrupė yra tarp C₁-C₃, fenilalkenilo, kurioje alkenilo grupė yra tarp C₂-C₃, vadinamosios fenilo grupės, nekeičiamos ar keičiamos vienu ar keliais halogeno atomais, alkilo tarp C₁-C₄, halogenalkilo tarp C₁-C₄, polihalogenalkilo tarp C₁-C₄, hidroksilo arba alkoksilo grupės tarp C₁-C₄;

- R₄ - yra alkilo grupė tarp C₁-C₆, nekeičiama vienu ar keliais halogeno atomais;

- R₅ yra cikloalkilo arba cikloalkilmetilo grupės, kai cikloalkilo grupė yra tarp C₃-C₇ nekeičiama ar keičiama vienu ar keliais halogeno atomais;

- R₄ ir R₅ yra ciklopropilo grupės;

- X yra deguonies arba sieros atomai;

- z ir t yra nuliai, arba vienas yra nulis, o kitas - vienetas;

ir jų druskos.

Išradimas susijęs su organine chemija, konkrečiai su N-pakeistais heterocikliniais dariniais, jų gavimu ir iš jų sudarytomis vaistinėmis kompozicijomis.

5 Žinomi panašios struktūros dariniai, naudojami žemės ūkyje kaip herbicidai (žr. EP Nr. 1447848).

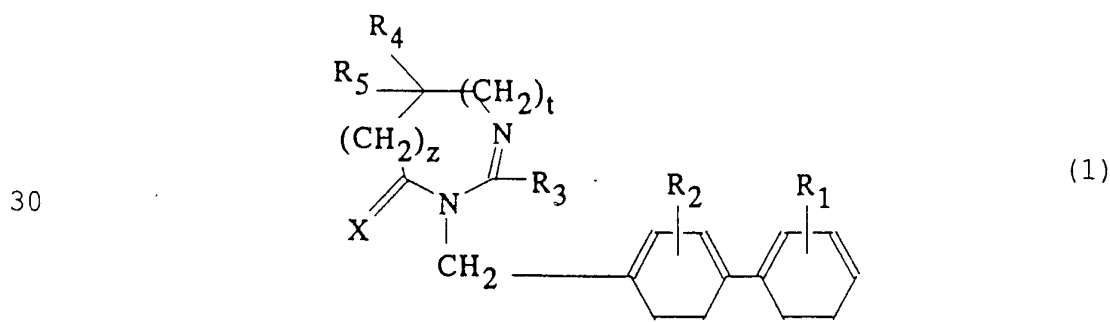
Žinomi kai kurių panašios struktūros medžiagų gavimo būdai (žr. JAV patente Nr. 4017510, Šveicarijos patente
10 Nr. 540271, žurnale "Heterocycles", 1989, 29(6), 1185-89).

Išradimo tikslas - susintetinti biologiškai aktyvius N-pakeistus heterociklinius darinius, naudojamus
15 farmacijoje.

N-pakeisti heterocikliniai dariniai, aprašomi išradime, yra nauji, literatūroje neaprašyti, pasižymi nauju veikimu: naudojami gydant širdies kraujagyslių
20 sutrikimus, centrinės nervų sistemos sutrikimus, glaukomą, akies tinklainės patologijas dėl diabeto, inkstų nepakankamumą.

Šio išradimo objektas yra junginiai, kurių formulė:

25



kur:

35

- R₁ ir R₂ yra panašūs arba skirtingi, ir kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba pasirinkta

grupė: alkilo tarp C_1-C_4 , alkoksilo tarp C_1-C_4 , amino, aminometilo, karboksilo, alkoksikarbonilo, kurioje alkoksigrupė yra tarp C_1-C_4 , ciano, tetrazolilo, metiltetrazolilo, metilsulfonilamino, trifluormetilsul-fonilamino, trifluormetilsulfo-
 5 nilaminometilo, N-cian-acetamido, N-hidroksi-acetamido, N-(4-karboksi-1,3-tiazol-2-il)-aceta-
 mido, ureido, cian-2-guanidinkarbonilo, 2-
 cianguanidinmetilo, imidazol-1-il-karbonilo, 3-
 10 cian-2-metil-izotioureidometilo, su sąlyga, kad
 bent vienas iš R_1 ar R_2 nebūtų vandenilis,

- R_1 yra vandenilis, alkilo grupė tarp C_1-C_4 ,
 nekeičiama ar keičiama vienu ar daugiau halogeno
 15 atomais, alkenilo tarp C_1-C_4 , cikloalkilo tarp C_1-C_4 ,
 fenilo, fenilalkilo, kurioje alkilogrupė yra
 tarp C_1-C_4 , fenilalkenilo, kurioje alkenilo grupė
 yra tarp C_1-C_4 , vadinamosios fenilo grupės,
 nekeičiamos ar keičiamos vienu ar keliais halogeno
 20 atomais, alkilo tarp C_1-C_4 , halogenalkilo tarp C_1-C_4 ,
 polihalogenalkilo tarp C_1-C_4 , hidroksilo arba
 alkoksilo grupės tarp C_1-C_4 ;

- R_4 - yra alkilo grupė tarp C_1-C_4 , nekeičiama ar
 25 keičiama vienu ar keliais halogeno atomais;

- R_5 yra cikloalkilo arba cikloalkilmetilo grupės,
 kai cikloalkilo grupė yra tarp C_1-C_4 , nekeičiama ar
 keičiama vienu ar keliais halogeno atomais;

30

- R_4 ir R_5 yra ciklopropilo grupės;

- X yra deguonies arba sieros atomai;

35

- z ir t yra nuliai, arba vienas yra nulis, o kitas
 - vienetas;

ir jų druskos.

5 Jei vienas iš siūlomų junginių yra asimetrinis angliavandenilis, tuomet išradimas apima kiekvieną iš dviejų optinių izomerų ir jų raceminį mišinį.

10 N-pakeisti heterocikliniai dariniai (I), apima druskas su mineralinėmis ar organinėmis rūgštimis, kurios skatina siūlomų junginių 1 išskyrimą ar kristalizaciją. Tos rūgštys yra: trifluoracto rūgštis, pikrino rūgštis, oksalo arba optiškai aktyvi rūgštis, pvz. migdolų ar kamparosieros rūgštys. Druskos, kurios sudaro farmaciškai priimtinas druskas yra: hidrochloridas, hidrobromidas, sulfatas, hidrosulfatas, dihidrofos-
15 fatas, metilsulfonatas, metilsulfatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalinsulfonatas.

20 Junginiai, kurių formulė (1), apima druskas, turinčias organines ar mineralines bazines. Pavyzdžiui: šarminių metalų ar žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio, kalio ir kalcio druskos, arba turinčios tretinio amino, tokios kaip trometamolas, arginino, lizino ar bet kokios fiziologiškai priimtinos amino druskos.

25 Šiame aprašyme alkilo grupė suprantama kaip tiesioginis arba šalutinis angliavandenilio radikalas; halogeno atomas suprantamas kaip bromo, chloro ar fluoro atomas; N-apsauginė grupė (žymima Pr) suprantama kaip grupė, kuri paprastai naudojama peptidų chemijoje tam, kad būtų skatinama laikina apsauga nuo amino poveikio, pvz. grupė BOC, Z, Fmoc ar benzilo grupė; esterifikuoto karboksilo grupė suprantama kaip silpnas esteris priimtinoje sąlygoje, kaip pvz. metil-, etil-, benzil-
30 ar tret-butilesteriai.
35

Junginiai (1), kuriuose R_1 yra orto pozicijoje ir yra karboksilo ar tetrazolilo grupė, R_2 yra vandenilis, R_3 yra alkilo grupė tarp C_1 - C_2 , R_4 yra metilo, R_5 yra cikloheksilo grupės, X yra deguonies atomas ir kuriuose $z=t=0$ yra labiausiai priimtini.

2-n-Butil-4-metil-4-cikloheksil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-onas ar viena iš šių druskų su rūgštimis ar bazėmis yra labiausiai priimtinos.

Aprašyme ir pavyzdžiuose yra vartojami šie sutrumpinimai:

nBu, tBu: n-butilas, tret-butilas

DMF: dimetilformamidas

THF: tetrahidrofuranas

DCM: dichlormetanas

NBS: bromo sukcinimidas

DCC: dicikloheksilkarbodiimidis

DIPEA: diizopropiletilaminas

Ether: etilo eteris

TFA: trifluoracto rūgštis

Z: benziloksikarbonilas

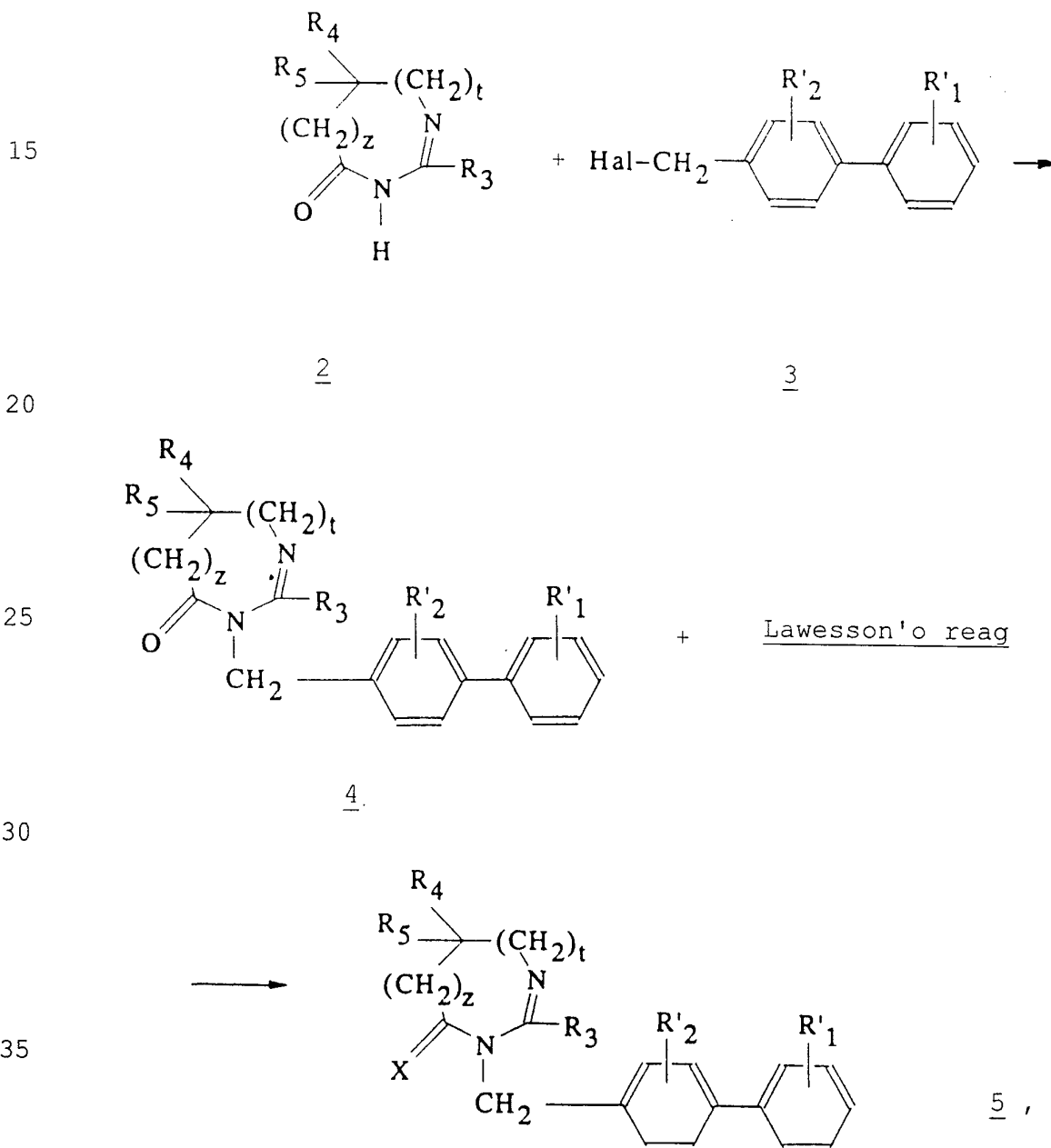
BOC: butoksikarbonilas

BOP: fosfo-tris-dimetilaminobenztriazoliloksiheksafluorofosfatas

Fmoc: fluormetiloksikarbonilas

Lawesson'o reagentas: 2,4-bis-(4-metoksifenil)1,3-ditio-2,4-difosfetan-2,4-disulfidas.

N-pakeisti heterocikliniai dariniai (1) gaunami pagal lygtį:

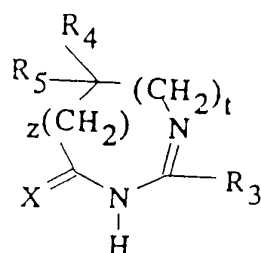


kur X- deguonies arba sieros atomas, ir grupės R'_1 ir/ar R'_2 transformuojamos atitinkamai į grupes R_1 ir/ar R_2 , kad gautų junginį 1.

5 Tokiu būdu, gautą junginį galima transformuoti į vieną iš jo druskų, naudojant chemikams žinomus būdus.

Šio išradimo objektu yra ir junginiai (II), turintys formulę:

10



II,

15

kurioje:

- 20 - R_3 yra vandenilis, alkilo grupė tarp C_1-C_4 , nekeičiama ar keičiama vienu ar keliais halogenų atomais, alkenilo tarp C_2-C_4 , cikloalkilo tarp C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilo, kurioje alkilo grupė yra tarp C_1-C_3 , fenilalkenilo, kurioje alkenilgrupė yra tarp C_2-C_3 , ir fenilo grupės yra keičiamos vienu ar keliais halogeno atomais arba nekeičiamos, o
- 25 alkilo grupė tarp C_1-C_4 , halogenalkilo - tarp C_1-C_4 , polihalogenalkilo tarp C_1-C_4 , hidroksilo arba alkoksilo grupės tarp C_1-C_4 ;
- 30 - R_4 yra alkilo grupė tarp C_1-C_4 , nekeičiama ar keičiama vienu ar keliais halogeno atomais,
- R_5 yra cikloalkilo arba cikloalkilmetilo grupės, kai cikloalkilo grupė yra tarp C_1-C_7 nekeičiama ar
- 35 keičiama vienu ar keliais halogeno atomais;

- arba R_4 ir R_5 kiekvienas dar yra ciklopropilo grupės;

- X yra deguonies arba sieros atomai;

5

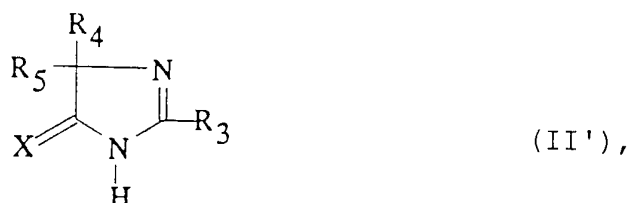
- z ir t yra nuliai, arba vienas iš jų yra nulis, o kitas - vienetas.

Pagal z ir t reikšmes gali būti išskirti trys junginiai:

10

- kai $z=t=0$, gaunama II',

15



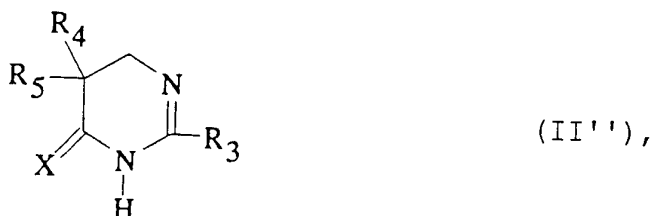
kur X, R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, nurodytas aukščiau (II).

Ypač yra priimtini junginiai, kuriuose R_4 yra metilo grupė, R_5 -cikloheksilo grupė;

25

- kai $z=0$ ir $t=1$, gauname (II'')

30

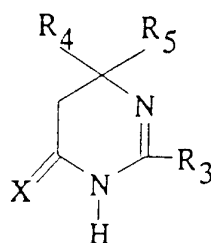


kur R_3 , R_4 , R_5 ir X turi tas pačias reikšmes, nurodytas aukščiau (II);

35

- kai $z=1$ ir $t=0$, gauname (II''')

5



(II'''),

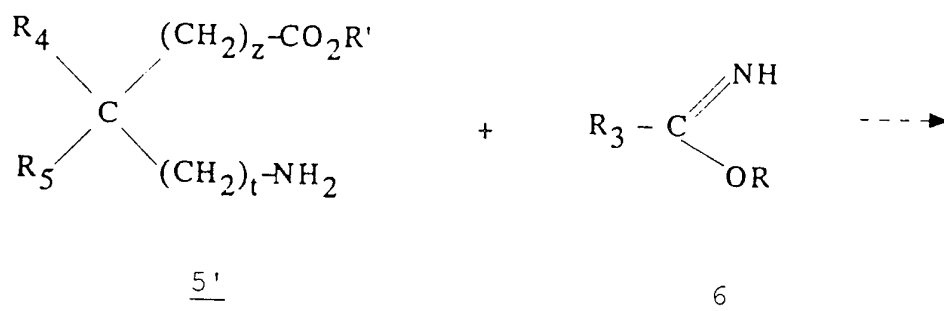
10

kur R_3 , R_4 , R_5 ir X turi tas pačias reikšmes, nurodytas aukščiau (II).

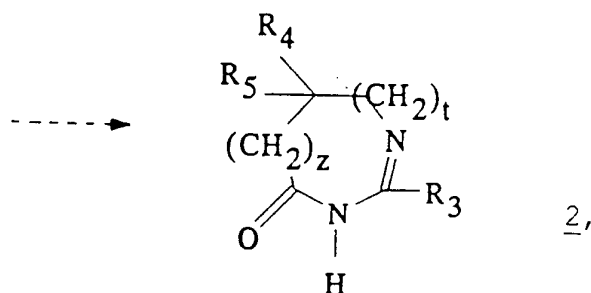
15

Dariniai 2 yra gaunami pagal žinomus metodus. Pavyzdžiui, galima panaudoti būdą, aprašytą Jacquier ir kt. (Bull. Soc. Chim. France, 1971(3), 1040-1051), Brunken'o ir Bach'o (Chem. Ber., 1956, 89, 1363-1376) ir alkilo imidatu paveikti amino rūgštį ar jos esterį pagal tokia reakcijos schemą:

20



25



30

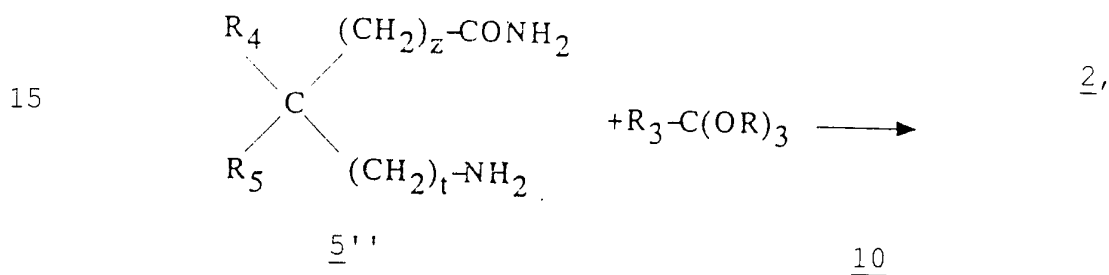
kur R yra alkilo grupė tarp C_1 - C_4 ir R' yra vandenilis arba alkilo grupė tarp C_1 - C_4 ir R_3 , R_4 , R_5 , z ir t reikšmės yra tokios, kaip aprašyta anksčiau (I).

35

Ši reakcija vykdoma rūgščioje terpėje, kaitinant inertiškame tirpiklyje, tokiame kaip ksilolas ar toluolas.

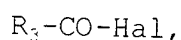
- 5 Junginiai 5 yra žinomi ir gaunami pagal būdą, aprašytą Synthesis of Optically Active alpha-aminoacids, R.M. Williams, Pergamon Press, 1989.

10 Junginiai 2 gali būti gaunami rūgštinėje terpėje jungiant aminoalkilamidą (5'') su orto-esterio alkilu (10) pagal šią reakcijos schemą:



kur R yra alkilo grupė tarp C₁-C₄.

Pagal būdą, kurį aprašė H. Takenaka ir kt. (Heterocycles. 1989, 29, (6), 1185-1189), galima gauti junginį 2, veikiant medžiagą 5'' rūgštiniu halogenidu, kurio formulė:

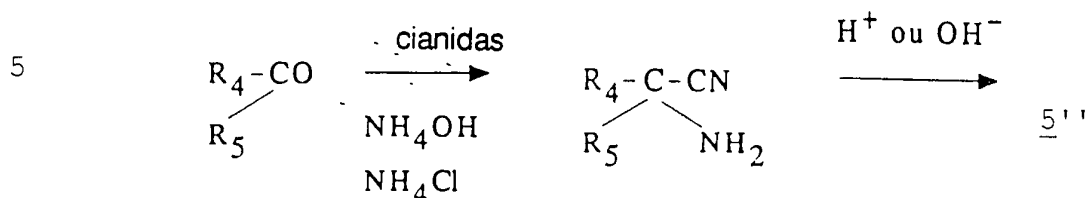


12

- 30 kur halogenas - labiau priimtinas chloras.

Paskui susiformavusio diamino ciklizacija yra atliekama šarminėje terpėje.

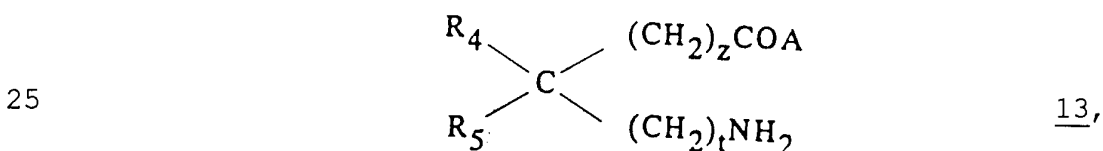
Kai $z=t=0$, junginys $\underline{5''}$ gali būti gaunamas iš ketonų, kaip aprašyta JAV patente Nr. 4017510 arba Šveicarijos patente Nr. 540271:



10 Ketonas $\text{R}_4\text{R}_5\text{CO}$ veikiamas cianidu (ciano vandenilio rūgštis, natrio cianidas ar kalio cianidas) ir amonio jonais (amoniakas ir amonio chloridas); ir gautas aminonitrilo junginys $\underline{5''}$ hidrolizuojamas į $\underline{5''}$ rūgštinėje arba šarminėje terpėje.

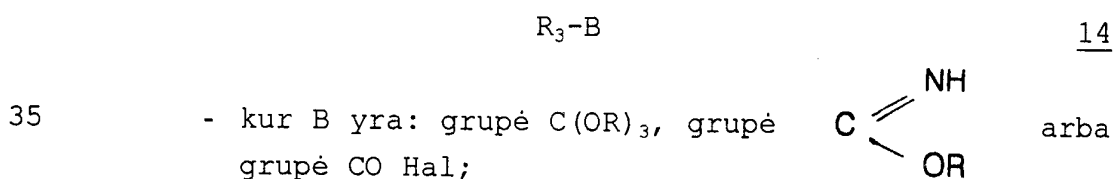
15 Esant reikalui, junginį $\underline{5''}$ galima suskaldyti optiškai aktyvia rūgštimi, naudojant būdą, kuris aprašytas Europos patente Nr. 158000. Šiuo būdu galima gauti junginį $\underline{5''}$, o po to junginį $\underline{2}$ optiškai švarios formos.

20 Imant siauriau, junginys $\underline{2}$, pagal išradimą, gaunamas taikant būdą, pagal kurį medžiaga, turinti formulę:



30 - kur A yra grupė OH, NH_2 arba OR' , ir R' yra vandenilis arba alkilo grupė tarp $\text{C}_1\text{-C}_4$:

reaguoja su junginiu, kurio formulė yra:



R yra alkilinė grupė tarp C-C ir Hal - labiau priimtinas chloras.

5 (Bifenil-4-il)-metilo dariniai (3) gaunami pagal būdą, aprašytą Europos patente Nr. 324377.

10 Grupių R'_1 ir/ar R'_2 transformavimas į grupes R_1 ir/ar R_2 atliekamas pagal specialistams žinomus būdus. Taigi, kai paruošimui skirtas junginys (I) turi: R_1 ir/ar R_2 = karboksilo grupė, tai R'_1 ir/ar R'_2 yra esterifikuotas karboksilas. Kai paruošimui skirtas junginys (I) turi R_1 ir/ar R_2 = tetrazolilo grupę, R'_1 ir/ar R'_2 gali būti tritilo grupė apsaugotas tetrazolilas, arba turėti ciano grupę, kuri vėliau bus pakeista į tetrazolilo grupę. Ciano grupės transformavimas į tetrazolilą gali būti atliktas azido pagalba, pvz. alavo tributilazidu ar natrio azidu.

20 R'_1 ir/ar R'_2 galima naudoti nitrogrupes, karboksilo, ciano ar rūgšties chlorido grupes ir vėliau reakcijų pagalba jas transformuoti, kad gautume R_1 ir/ar R_2 grupes, tinkančias junginiui I.

25 Tokiu būdu, kai R'_1 ir/ar R'_2 yra karboksilo grupės, jos gali būti pakeistos į R_1 ir/ar R_2 , kuri yra imidazol-1-il-karbonilas, arba N-(4-karboksil-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas.

30 Kai grupė R'_1 ir/ar R'_2 yra rūgšties chloridas, ji gali būti pakeista į grupę R_1 ir/ar R_2 , kuri yra N-hidroxiacetamidas, ureid-arba 2-cian-guanidinkarbonilas.

35 Kai grupė R'_1 ir/ar R'_2 yra nitro grupė, ji gali būti pakeista į amino grupę, iš kurios toliau gaunama R_1 ir/ar R_2 , tokia kaip metilsulfonilaminas, trifluor-

metilsulfonilaminas ir trifluormetilsulfonilaminometilas.

Kai grupė R'_1 ir/ar R'_2 yra ciano grupė, ji gali būti pakeista į aminometilą, iš kurio gaunamos 3-cian-2-metilizotioureidmetilas (pagal C. Gordon ir kt., J. Org. Chem., 1970, 35(6), 2067-2069), cian-2-guanidinmetilas (pagal R.W.Turner, Synthesis, 1975, 332).

10

Etapas a1) atliekamas tirpikliuose, tokiuose, kaip DMF, DMSO ar THF šarminėje terpėje, pavyzdžiui, esant kalio šarmui, metalo alkoholiatui ar metalo hidridui.

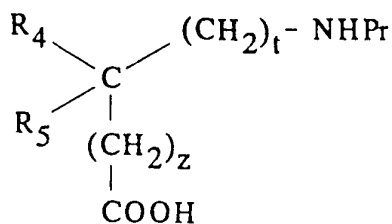
15 Etapas b1 atliekamas kaitinant azoto atmosferoje ir naudojant tirpiklį, tokį kaip toluolas, pagal būdą, aprašytą M.P. Cava ir kt. Tetrahedron, 1985, 41, 22, 5061.

20 Tolesniame aprašyme, būdas, apimantis a1), b1) ir C1) etapus bus vadinamas būdu 1.

Kaip alternatyva, junginiai (1) gali būti gaunami pagal kitą būdą, kuris irgi yra šio išradimo objektas. Jis
25 charakterizuojamas taip:

a2) amino rūgštis, kurios formulė:

30

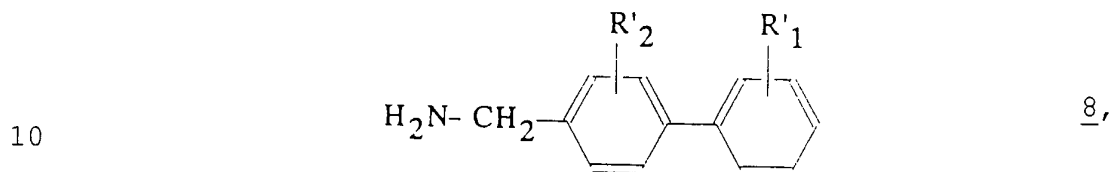


1,

35

- kur z, t, R_4 ir R_5 - turi tas pačias reikšmes, nurodytas aukščiau (1), ir kur amino grupės veikimas yra saugomas grupės Pr,

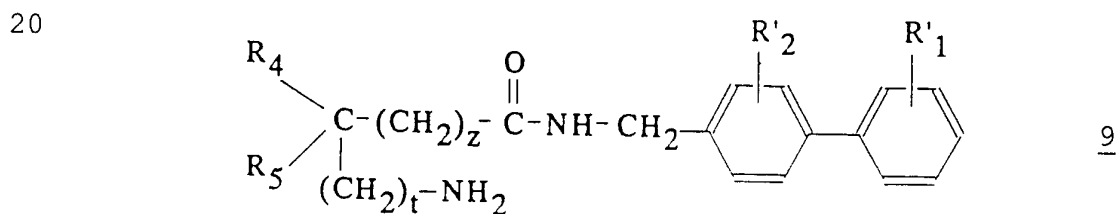
5 yra veikiamas (bifenil-4-il)-metilaminu, kurio formulė



- kur R'_1 ir R'_2 atitinkamai yra arba R_1 ir R_2 arba paruošiamoji grupė R_1 ir R_2 ;

15

b2) po amino apsaugos pašalinimo, gaunamas junginys, kurio formulė:

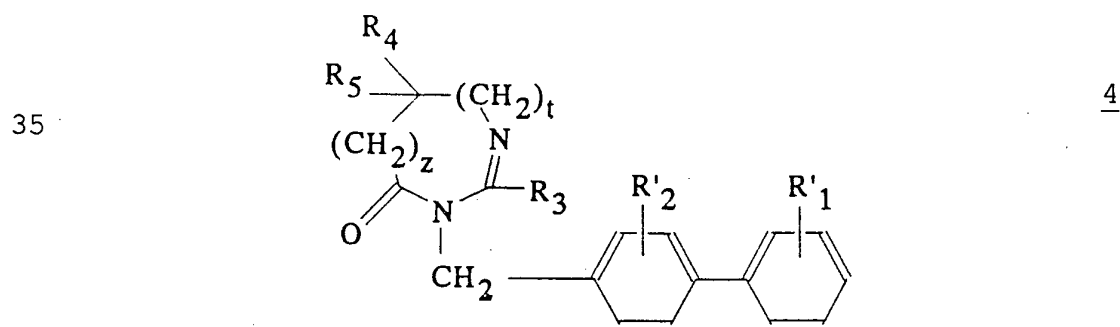


25

Šis junginys veikiamas orto-alkilo esteriu, kurio formulė yra $R_3C-(OR)_3$ (10), kurioje R_3 yra tos pačios reikšmės, nurodytos aukščiau (I), o R yra alkilo grupė tarp C_1-C_4 :

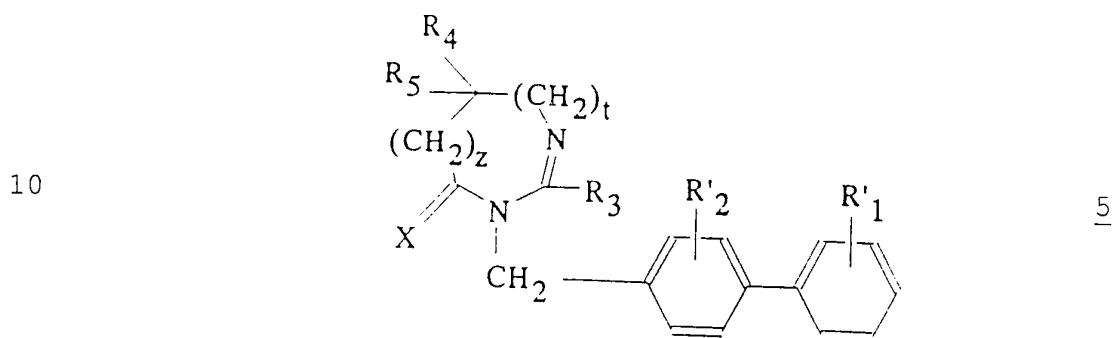
30

C2) gautas junginys turi formulę:



Ši junginį galima veikti Lawesson'o reagentu: 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetan-2,4-disulfidas;

5 d2) etapuose b2) ir C₂) gautas junginys turi formulę:



15 Vėliau šis junginys apdorojamas atitinkamose sąlygose, kad būtų gaunamas junginys (I), transformuojant R'₁ ir/ar R'₂ atitinkamai į grupes R₁ ir/ar R₂;

e2) tokiu būdu gautą junginį galima transformuoti į vieną iš jo druskų.

20

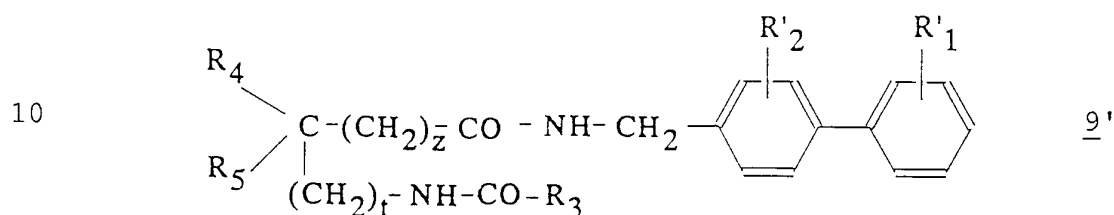
Junginiai 7 yra žinomi arba gaunami žinomais būdais (Chemistry of the Amino Acids, Greenstein and Winitz, John Wiley ed., 1961, vol. 1, p. 697). Šie junginiai gali būti gaunami optiškai švarūs, naudojant 25 asimetrinės sintezės ar raceminio mišinio skaidymo metodus, kurie aprašyti "Synthesis of Optically Active alpha-amino-acids", R.M.Williams, Pergamon Press, 1989.

30 Junginiai 8 gaunami pagal EP paraišką Nr. 324377. Etapas a2) atliekamas jungiantis rūgščiai su aminu, dalyvaujant BOP ar DIPEA.

35 Etapas b2) yra junginio 9 ciklizacija, dalyvaujant junginiui 10, ir atliekamas pagal Jacquier'o kt. metodiką (Bull.Soc.Chim.France, 1971 (3), 1040-1951) ir pagal Brunken'o ir Bach'o metodiką (Chem.Ber. 1956, 89, 1363-1373).

Tolesniame aprašyme gavimo būdas, apimantis a2) - d2) etapus, vadinsis gavimo būdas 2.

- 5 Pagal vieną iš gavimo būdo 2 variantą, etape b2), galima izoliuoti tarpininką 9', kurio formulė:



15 ir paskui ciklizacijos būdu rūgštinėje arba šarminėje terpėje gauti junginį 4.

Patentuojamų produktų poveikis į angiotensino II receptorius buvo išnagrinėtas testo pagalba, jungiant žymėtąjį angiotensiną II ir jodą 125 su žiurkių kepenų membraniniais receptoriais. Šis metodas aprašytas S.Keppens'o ir kt. Biochem. J., 1982, 208, 809-817.

25 Matuojama inhibicinė koncentracija Cl_{50} : koncentracija, kuri sukelia 50% pažymėto angiotensino II pasitraukimą, specifiškai susijusi su receptoriu. Patentuotų junginių Cl_{50} yra mažesnis negu $10^{-6}M$.

30 Dar daugiau, patentuotų darinių priešpriešinis veikimas angiotensinui II buvo patvirtintas, atliekant bandymus su įvairių rūšių gyvūnais, kurių renino - angiotensino sistema iš anksto buvo suaktyvinta (C. Lacour ir kt., Hypertension, 1989, 7, (suppl.2), S 33-S 35).

35 Patentuoti junginiai yra aktyvūs, vartojant juos įvairiais būdais.

Vartojant šiuos junginius farmakologiškai aktyviomis dozėmis, jokių toksikacijos požymių nebuvo pastebėta.

5 Tokiu būdu patentuoti junginiai gali būti vartojami gydant įvairius širdies kraujagyslių sistemos sutrikimus, ir būtent hipertonią, širdies nepakankamumą, venų susiaurėjimus, inkstų nepakankamumą, o taip pat gydant glaukomą, diabetines akies tinklainės patologijas ir įvairius centrinės nervų sistemos
10 sutrikimus, nerimo būseną, depresiją, ar, pavyzdžiui, Alzheimer'o ligą ir kt.

Šio išradimo objektu taip pat yra vaistinės kompozicijos, turinčios efektyvią patentuoto junginio
15 ar farmaciniu požiūriu priimtinos druskos dozę, ir atitinkamus priedus. Priedai yra pasirenkami pagal farmacinę formą ir vartojimo būdą.

Šiame išradime pateiktų vaistinių kompozicijų, įvedamų per burną, po liežuviu, po oda, į raumenis, į veną, vietiniu būdu, į trachėją, į nosį, į odą ar į tiesiąją žarną, aktyvūs elementai, kurių formulė I, (aprašyta aukščiau) ar jų galimos druskos, gali būti nustatytomis formomis, mišinyje su įprastinėmis vaistinėmis
20 medžiagomis, naudojami gyvūnų ar žmonių profilaktikai bei aukščiau išvardintų negalavimų ar ligų gydymui. Vartojamos per burną: tabletės, želatino kapsulės, milteliai, granulės ir tirpalai bei suspensijos. Norint vartoti vietiniu būdu, patentuotus junginius galima
25 naudoti kremuose, pomadose ar losjonuose.
30

Tam, kad būtų gautas pageidaujamas profilaktinis ar terapinis efektas, aktyvaus elemento dozė gali svyruoti nuo 0,01 iki 50 mg 1 kg svoriui per vieną parą.
35

Kiekviena nustatyta dozė gali turėti nuo 0,1 iki 1000 mg, pageidautina nuo 1 iki 500 mg aktyvių ingredientų

junginyje su farmacine medžiaga. Ši nustatyta dozė gali būti vartojama 1-5 kartus per parą, turint omenyje paros dozavimą nuo 0,5 iki 5000 mg, bet labiau pageidautina nuo 1 iki 2500 mg.

5

Kada yra ruošiamas kietas darinys tabletės pavidalu, pagrindinis aktyvus ingredientas maišomas su farmacine medžiaga, tokia kaip želatinas, krakmolai, laktozė, magnezijos stearatas, talkas, gumiarabikas arba jų analogai. Tabletes galima padengti celiuliozės produkto sacharoziniu apvalkalu ar kitomis medžiagomis, arba jas (tabletes) galima apdoroti tokiu būdu, kad jos įgautų prailgintą ar uždelstą veikimą ir kad tokiu būdu jos pastoviai išlaisvintų nustatytą kiekį aktyviojo elemento.

15

Želatino kapsulių preparatai paruošiami sumaišant aktyvų ingredientą su skiediniu, ir šį gautą mišinį supilant į minkštas ar kietas želatino kapsules.

20

Sirupo ar eleksyro formos, arba skirtas lašų vartojimo forma preparatas gali turėti aktyvų ingredientą, sujungtą su saldintoju, pageidautina nekaloringu, metilparabenu arba propilparabenu kaip antiseptikais, o taip pat su medžiaga, suteikiančia skonį ir tinkama dažančiąja medžiaga.

25

Milteliai ar granulės, tirpstantys vandenyje, gali turėti aktyvų ingredientą mišinyje su dispersinėmis ar drėkinamomis medžiagomis, ar su suspensinėmis medžiagomis, kaip polivinilpirolidonas, taip pat su saldintojais ar skonio pagerintojais.

30

Vartojimui į tiesiąją žarną gaminamos žvakutės, paruošiamos su junginiais, tirpstančiais tiesiosios žarnos temperatūroje, pvz., sviestas ar polietilenglikoliai.

35

Parenteraliniam vartojimui naudojamos vandeninės suspensijos, izotoniniai druskos tirpalai ar sterilūs injekciniai tirpalai, kurie turi dispersinių ir/ar drėkinamųjų farmakologiškai suderinamų medžiagų, pavyzdžiui, propilenglikolis ar butilenglikolis.

Aktyvus elementas gali būti pateikiamas mikrokapsulių forma, galima su viena ar keliomis medžiagomis ar sudėtinėmis priemonėmis.

Šio išradimo junginiai, be produktų, kurių formulė I, (aprašyta aukščiau), ar jų vienos ar kelių farmaciniu požiūriu tinkamų druskų, gali turėti dar kitų aktyvių elementų, pavyzdžiui, trankviliantų ar kitų medikamentų, kurie gali būti naudingi gydant negalavimus ar ligas, kurios nurodytos aukščiau.

Tokiu būdu šio išradimo objektas yra farmaciniai junginiai, turintys aktyvių asocijuotų elementų, kurių vienas yra patentuotas junginys, o kitas ar kiti gali būti betablokuojantys junginiai, kalcinis antagonistas, šlapimo išskyrimą skatinantis produktas, nesteroidinis prieš uždegiminis junginys ar trankviliantas.

Tolesni pavyzdžiai iliustruoja išradimą. Šiuose pavyzdžiuose naudojami tokie sutrumpinimai: d reiškia tankumą, TA reiškia aplinkos temperatūrą, $\text{KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$ reiškia vandeninį tirpalą, kuriame yra 16,6 g kalio bisulfato 1 litrui vandens ir 33,3 g kalio sulfato 1 litrui vandens.

Lydimosi temperatūra nurodyta laipsniais pagal Celsijų; jeigu nėra nurodyta kitaip, - jie yra matuojami be produkto rekristalizacijos.

Produktų švarumas yra tikrinamas plonasluoksne arba didelio efektyvumo skysčių chromatografija. Produktai

yra chrakterizuojami BMR spektrais, registruojant prie 200 MHz deuterizuotame DMSO, vidiniu standartu naudojant tetrametilsilana.

- 5 Specifinis sukimo kampas (α_D) yra matuojamas 22°C temperatūroje: kiuvetės ilgis: 10 cm, koncentracija: 1g 100 ml. BMR spektrams paaiškinti naudojama:

	s	singletui
10	s.e.	išplatintam singletui
	d	dubletui
	t	tripletui
	g	kvartetui
	quint	kvintetui
15	sext	sektetui
	m	sudėtingam multipletui
	Be kita ko, im reiškia imidazolą.	

1 PAVYZDYS

20

(R,S)2-n-butyl-1[(2'-karbiksil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-ono-trifluoracetatas

A) 5-Cikloheksil-5-metil-hidantoinas

25

Šis junginys yra gaunamas pagal J.Org. Chem., 1960, 25, 1920-1924. 50g cikloheksilmetilketono, ištirpinto 400 ml 95% etilo alkoholio, maišoma 30 minučių su 29,4 g natrio cianido ir 192 g amonio karbonato 400 ml vandens. Šildoma 4 valandas 55-60°C, paskui iki pusės išgarinama vakuume ir paliekama nakčiai +4°C temperatūroje. Susiformavusios nuosėdos yra filtruojamos, plaunamos vandeniu, paskui džiovinamos vakuume su fosforo anhidridu. Gaunama 65,5 g pageidaujamo hidantoino, identifikuoto IR ir BMR spektrais.

35

Lyd.t. = 220°C

B) (R,S)2-amino-2-cikloheksil-propiono rūgštis

Šis junginys gaunamas pagal J.Org.Chim., 1960, 25, 1920-1924.

5

Mišinys, turintis 7g hidantoino, gauto aukščiau aprašytame etape, ir 28 g bario hidroksido oktahidrato su 150 ml vandens, 5 valandas kaitinamas 160°C temperatūroje plieniniame vamzdelyje. Reakcinė terpė yra prisotinama kietąja angliarūgšte; susiformavęs netirpus darinys filtruojamas, paskui filtratas koncentruojamas vakuume. Nuosėdos ekstrahuojamos acetonu, filtruojamos ir džiovinamos. Gaunama 5,25 g pageidaujamos rūgšties, identifiukuotos IR ir BMR spektrais. Produktas lydosi skildamas 350°C temperatūroje.

10

15

C) (R,S)2-amino-2-cikloheksil-propiono rūgšties etilo esteris.

20

3 g aukščiau aprašytame etape gautos rūgšties jungiama su 40 ml absoliutaus spirito, prisotinto vandenilio chlorido dujomis, paskui virinama maišant 20 valandų. Reakcijos terpė išgarinama vakuume ir nuosėdos ekstrahuojamos eterio-vandens mišiniu, kurio pH 9, primaišius prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinė fazė dekantuojama, plaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, paskui išgarinama vakuume. Gaunama 2,1 g pageidaujamo esterio, turinčio aliejaus formą. Indentifikuojama IR ir BMR spektrais.

25

30

D) Etilo valerimidatas

Šis junginys yra gaunamas chlorhidrato forma pagal Mac Elvain (J.Amer.Chem.Soc., 1942, 64, 1825-1827). Jis išlaisvinamas nuo chlorhidrato veikiant kalio karbonatu, paskui ekstrahuojant DCM.

35

E) (R,S)-2-n-butil-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-onas

2g esterio, gauto etape C) ir 2,35 g etilvalerimidato
 5 sumaišoma su 6 ml ksileno, į kuri įmaišoma 6 lašai acto rūgšties; virinama 6 valandas. Paskui reakcijos terpė yra koncentruojama vakuume ir nuosėdos chromatografuojamos ant grynojo silikagelio, acto rūgšties/chloroformo/metanolio mišiniu. (95/9/3;t.v.).
 10 Frakcijos, turinčios pageidaujamą produktą, yra surenkamos, po to išgarinamos vakuume; nuosėdos ekstrahuojamos etilo acetato/vandens mišiniu ir pasiekama pH 9, primaišius natrio hidroksido tirpalo. Organinė fazė dekantuojama, plaunama vandeniu, po to
 15 prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama ant natrio sulfato, po to sausai išgarinama. Gaunamas tiršto aliejaus formos pageidaujamas produktas, kuris sukietėja ir virsta į amorfinės nuosėdas.

20 Gauta 1,56 g
 IR (chloroformas)
 1720 cm⁻¹ C=O
 1640 cm⁻¹ C=N
 BMR atitinka.

25

F) 4-Bromometil-2'-tret-butoksikarbonil-bifenilas

Šis junginys yra gautas pagal būdą, aprašytą Europos patente Nr. 324377.

30

G) (R,S) 2-n-butil-4-cikloheksil-metil-1-[2'-tret-butoksikarbonil-bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-5-onas

35 1,5g imidazolinono, gauto aukščiau aprašytame etape, ištirpinama 20 ml DMF. Primašoma 250 mg natrio hidrido 80% aliejuje. Po 20 min maišymo, pridedama 2,48 mg

produkto, paruošto etape F) ir paliekama 2 valandoms k.t. Reakcinė terpė ekstrahuojama etilo acetato/vandens mišiniu; vandeninė fazė atskiriama, išplaunama vandeniui, prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, paskui koncentruojama vakuume. Nuosėdos yra chromatografuojamos siliciu, išplaunant etilo acetato/toluolo mišiniu (1/4;t.v..). Gaunama 1,8g pageidaujamo produkto, turinčio balto vaško pavidalą.

10 IR (chloroformas)
1710-1730 cm^{-1} C=O esteris ar imidazolinai
1630 cm^{-1} C=N

15 H) (R,S)2-n-butil-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il-metil)-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

20 1,5g produkto, gauto aukščiau aprašytame etape, maišoma 40 minučių su 7 ml TFA ir 7 ml DCM. Reakcinė terpė yra koncentruojama vakuume ir ekstrahuojama eteri. Gaunamas baltas kietas darinys, kuris filtruojamas, plaunamas eteriu ir džiovinamas vakuume.

25 Gauta 1,40 g
Lyd.t.= 171°C
MH⁺:447

BMR:

7,10-7,70 m.d.:m:8 H:aromatiniai
4,45 m.d.:s:2H:-N-CH₂-C₆H₄
30 1,25 m.d.:s:CH₃ tarp 4

2 PAVYZDYS

35 (R,S)2-n-butil-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksilmetil-4-metil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

Naudojant būdus, kurie aprašyti 1 pavyzdyje, pradedant cikloheksilmetilketonu, gaunami šie junginiai:

A) 5-Cikloheksilmetil-5-metilhidantoinas

5

Lyd.t.= 205-206°C

B) (R,S)2-amino-3-cikloheksil-2-metil-propiono rūgštis

10

Charakterizuojama IR ir BMR spektrais

C) (R,S)2-amino-3-cikloheksil-2-metil-propiono rūgšties etilo esteris.

15

Identifikuojama IR ir BMR.

D) (R,S)2-n-butil-4-cikloheksimetil-4-metil-2-imidazolin-5-onas

20

Gaunamas produktas yra aliejaus pavidalo, kuris sukietėja.

Identifikuojama IR ir BMR.

IR (chloroformas)

25

1720 cm⁻¹ C=O imidazolinonas

1630 cm⁻¹ C=N

E) (R,S)2-n-butil-4-cikloheksilmetil-4-metil-1-[(2'-tretbutoksikarbonil-bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-onas.

30

Šis produktas yra gaunamas junginį, gautą etape D), jungiant su brommetilu-4-tret-butoksikarbonil-2'-bifenilu, dalyvaujant natrio hidridui. Po išvalymo chromatografiniu būdu, produktas įgauna aliejaus pavidalą, kuris kristalizuojasi šaldytuve.

35

Išeiga: 51%

Lyd.t. = 73-75°C

IR (KBr):

1700-1730 cm^{-1} C=O imidazolinonas ir esteris

5 1630 cm^{-1} C=N

F) (R,S)2-n-butyl-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

10

Išeiga: 90%

Lyd.t. = 143-146°C

BMR:

7,20-7,80 m.d.: 8H: aromatiniai

15 4,85 m.d.: sistema AB:2H:-N-CH₂-C₆H₄-

2,70 m.d.:t:3H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

1,80-0,85 m.d.:m:20H:4-metil-4-cikloheksilmetil-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

0,80 m.d.:t:3H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

20

3 PAVYZDYS

(R,S)2-n-butyl-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksil-4-etil-2-imidazolin-5-onotrifluoracetatas

25

A) (R,S)2-amino-2-cikloheksil-butironitrilo hemioksalatas.

I 1,03 g natrio cianido ir 6 ml vandens tirpala
30 palaipsniui imaišoma 1,18 g amonio chlorido, 1,5 ml 32% amoniako tirpalo, o po 15 minučių - 2,8 g cikloheksiletilketono, 5 ml metanolo ir kaitinama 60°C temperatūroje 6 valandas. Reakcijos terpė atšaldoma, 4 kartus ekstrahuojama su DCM, paskui išgarinama vakuumė.
35 Nuosėdos vėl veikiamos tais pačiais kiekiais cianido, amonio chlorido, amoniako, vandens ir metanolo 60°C temperatūroje 6 valandas. Pagaliau reakcinė terpė

atšaldoma, 4 kartus ekstrahuojama su DCM, džiovinama, po to išgarinama vakuume. Nuosėdos ekstrahuojamos 30 ml acetono ir lašas po lašo įmaišoma 1,1 g oksalo rūgšties dihidrato, ištirpinto 10 ml acetono. Po 15 minučių susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos acetonu, po to eteriu ir išdžiovinamos vakuume. Gaunama 2,87 g produkto, kuris darosi klampus 120°C temperatūroje.

Identifikuojamas IR ir BMR
10 IR laisvos bazės:
2220 cm^{-1} C=N

B) (R,S)2-amino-2-cikloheksil-butiramidas.

15 2,84 g nitrilo, gauto A) etape 30 min. maišoma su 6 ml grynos sieros rūgštimi. Kaitinama 1 valandą 85°C temperatūroje, po to 30 minučių 100°C temperatūroje. Atšaldžius, reakcinė terpė lašas po lašo maišoma su 20 ml 32% užšaldyto amoniako. Chloroformu ekstrahuojama, 20 paskui džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama vakuume. Gaunama 2,5 g pageidaujamo produkto, turinčio vaško pavidalą.

Identifikuojama IR ir BMR
25

C) (R,S)2-n-butyl-4-cikloheksil-4-etil-2-imidazolin-5-onas.

2,45 g produkto, gauto aukščiau aprašytame etape, 30 ištirpinama 30 ml THF; įmaišoma 1,84 ml trietilamino, paskui, po 25 minučių įmaišoma 1,73 ml valerilchlorido, ištirpinto 10 ml THF. Po 2 val. maišymo pridedama 3,57 g potašo tablečių pavidale, po to 4 ml vandens, dar vėliau 10 ml metanolio ir virinama 3 valandas. 35 Atšaldžius primaišoma 6 g amonio chlorido; reakcinė terpė iki pusės koncentruojama, po to ekstrahuojama etilo acetatu. Organinė fazė plaunama prisotintu natrio

chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama vakuume. Nuosėdos ekstrahuojamos 10 ml heksano ir paliekamos 4 valandoms 0 C temperatūroje. Susidaręs kietas produktas filtruojamas ir džiovinamas.

5

Gauta 2,62 g

Lyd.t.= 80-85°C

Identifikuojama BMR ir IR (chloroformas ir KBr).

10 D) (R,S)2-n-butyl-1-[(2'-tret-butoksikarbonil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksil-4-etil-2-imidazolin-5-onas.

15 Gaunamas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, G) etape ir, po chromatografijos, 1,50 g pageidaujamo produkto, veikiant 1 g produkto, gauto C) etape su 4-brommetil-2'-tret-butoksikarbonil-bifenilu.

IR (chloroformas)

1700-1720 cm⁻¹ C=O imidazolinonas ir esteris

20 1635 cm⁻¹ C=N

E) (R,S)2-n-butyl-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)-metil]-4-cikloheksil-4-etil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

25

Veikiant junginį, gautą aukščiau aprašytame etape, būdu, aprašytu 1 pavyzdyje H) etape, gaunamas pageidaujamas produktas.

30 Gauta 1.08 g

Išeiga: 85%

Lyd.t.= 159-161°C

BMR:

7,10-7,70 m.d.:m: 8H aromatiniai

35 4,75 m.d.:s: 2H:-N-CH₂-C₆H₄-

2,60 m.d.:t:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

0,90-1,90 m.d.:m:17H:cikloheksil-CH₂-CH₂+CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

0,80 m.d.:t:3H:-CH₃

0,60 m.d.:t:3H:-CH₃

5

4 PAVYZDYS

(R,S)2-n-butyl-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas

10

A) 4-metil-2'-(tetrazol-5-il)-bifenilas

2'-Ciano-4-metil-bifenilas yra gaunamas pagal Europos patentą Nr. 324377.

15

2 g šio junginio patalpinama į kolbą kartu su 4 g tributil-švino azido ir 20 ml ksileno, virinama 110 valandų. Grižus prie k.t., reakcinė terpė ištirpinama toluole, po to organinė fazė 3 kartus ekstrahuojama 50 ml 1N natrio šarmu. Vandens fazės surenkamos ir plaunamos eteriu, paskui atšaldomos užšaldyto vandens vonelėje ir parūgštinamos iki pH 1-2 koncentruota HCl. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos vakuume fosforo anhidridu. Gaunama 2,18 g pageidaujamo produkto.

20

25

Lyd.t. = 146-148°C (iš etilo acetato)

B) 4-metil-2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilas

30

Kolboje sumaišoma 5,46 g junginio, gauto A) etape, 6,9 g tritilo chlorido, 100 ml DCM ir 4 ml trietilamino. Virinama 4 valandas, paskui terpė išgarinama. Ekstrahuojama etilo acetatu, plaunama vandeniu, 3% kalio sulfato hidrido tirpalu, 1 N natrio hidroksidu, vandeniu, paskui prisotintu natrio chlorido tirpalu.

35

Džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir išgarinama. Gaunama 11 g pageidaujamo produkto.

Lyd.t. = 161-164 C

5

C) 4-brommetil-2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilas

3 valandas virinamas mišinys, į kurio sudėtį įeina 11 g junginio, gauto B) etape, 140 ml anglies tetrachlorido, 4,12 g NBS ir 0,4 g benzoilo peroksido. Grižus prie k.t., filtruojama, po to filtratas išgarinamas. Nuosėdos ekstrahuojamos 30 ml izopropilo eteriu. Susiformavusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos vakuume.

15

Gautas produktas naudojamas taip, kaip nurodo tolesniame etape.

20 D) (R,S)2-n-butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas.

25 Dalyvaujant azotui, paruošiama suspensija iš 394 mg 80% natrio hidrido aliejuje, 100 ml bevandenio DMF ir po to, pamaišant, po truputį pridedama 1,71 g 2-n-butil-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-ono, 10 ml bevandenio DMF, paruošto 1 pavyzdžio E) etape ir paliekama 3 valandoms k.t. pamaišant. Išgarinama sausai, po to nuosėdos ekstrahuojamos 60 ml etilo acetatu, terpė 30 filtruojama ir sausai išgarinama. Gautas aliejus chromatografuojamas siliciu, išplaunant etilo acetato/heksano mišiniu (1/3; t.v.). Po tirpiklių išgarinimo, gaunama 3,45 g pageidaujamo produkto, turinčio kietų putų pavidalą.

35

BMR

0,9 m.d.:m:3H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

1-1,18 m.d.:m:18H:metil-4+cikloheksil-4+-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
 2,35 m.d.:t deformuotas:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
 4,5 m.d.:s: 2H:-N-CH₂-CH₂-H₄-
 5 6,70-8 m.d.:m: 23H: aromatiniai

E) (R,S)2-n-butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas.

10

3,38 g junginio, gauto etape D), maišoma su 40 ml metanolio ir 20 ml THF. Išgarinus sausai, nuosėdos ekstrahuojamos 10 ml 2N natrio hidroksido ir 10 ml eterio, paskui maišoma iki ištirpimo, 2 kartus ekstrahuojama chlorhidride ištirpdyta rūgštimi, po to 3 kartus ekstrahuojama etilo acetatu, išdžiovinama natrio sulfatu ir sausai išgarinama. Gaunama 1,27 g pageidaujamo produkto, turinčio kietų baltų putų pavidalą.

20

BMR:

0,9 m.d.:m:3H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
 0,95-2,7 m.d.:m:18H:cikloheksil-4 + metil-4+-CH₂-CH₂-CH₃
 25 2,1 m.d.:t:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
 4,4,-4,7 m.d.:sistema AB:2H:-N-CH₂-C₆H₄-
 6,95-7,1 m.d.:q:4H: aromatiniai
 7,3-7,6 m.d.:m:3H:aromatiniai
 7,8 m.d.:d:1H: aromatiniai

30

5 PAVYZDYS

2-n-butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas, kairysis

35

A)5-metil-5-fenil-hidantoinas

30g acetofenono, ištirpinto 250 ml 95% etilo alkoholyje, 30 min. maišoma su 18,35 g natrio cianido ir 125 g amonio karbonato mišiniu 250 ml vandens, kaitinama 60-65°C temperatūroje, maišant 22 val.
5 Reakcinė terpė pusiau koncentruojama vakuume ir kietas darinys, kuris nusėda, yra filtruojamas, plaunamas vandeniu, eteriu, po to džiovinamas vakuume. Gaunama 38 g balto kieto darinio, kuris identifikuojamas IR.

10 Lyd.t. = 190-192°C

B) (R,S)2-amino-2-fenil-propiono rūgštis

20 g junginio, gauto aukščiau aprašytame etape, maišoma
15 su 75 g bario hidroksido oktahidrato ir 500 ml vandens mišiniu, po to kaitinama 160°C temperatūroje 5 val. plieniniame vamzdelyje. Reakcinė terpė prisotinama kietąja angliarūgšte, paskui nuosėdos filtruojamos. Filtratas koncentruojamas vakuume, susidariusi balta
20 kieta medžiaga ekstrahuojama acetonu, filtruojama, plaunama acetonu, eteriu, po to džiovinama. Gaunama 15,3 g pageidaujamos rūgšties.

Lyd.t. = 260-365°C (skyla)

25

C) (R,S)2-amino-2-fenil-propiono rūgšties etilo esteris

Į 80 g chlorhidrido dujų tirpalo ir 210 ml absoliutaus etanolio, pamaišant mentele, pridedama 24 g rūgšties,
30 gautos aukščiau aprašytame etape ir virinama šešias su puse valandas. Koncentruojama vakuume, nuosėdos ekstrahuojamos 600 ml etilo acetato ir 100 ml vandens, primaišoma 2N natrio hidroksido iki pH 9. Organinė fazė dekantuojama, plaunama vandeniu, prisotintu natrio
35 chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama vakuume. Gaunama 25,5 g pageidaujamo

produkto, turinčio aliejaus pavidalą. Identifikacija - IR.

5 D) 2-Amino-2-fenil-propiono rūgšties etilo esteris, dešinysis.

Naudojant būdą, aprašytą Y.Sugi ir S.Mitsui, (Bull.Chem.Soc., Japan. 1969, 42, 2984-2988), išskiriami veidrodiniai izomerai iš esterio, paruošto etape, 10 aprašytame aukščiau. Į 25,5 g esterio, gauto C) etape, ištirpinto 250 ml absoliutaus etanolio, įmaišoma 19,8 g vyninės rūgšties (L)(+). Kaitinama 60 C temperatūroje, kad viskas ištirptų, po to paliekama k.t. 4 valandoms. Susidarę kristalai filtruojami, 2 kartus skalaujami 15 ml absoliutaus spirito, ir paskui jie dar kartą ištirpinami 200 ml spirito virinant, ir paliekama k.t. 72 valandoms. Į adatas susiformavę kristalai filtruojami, 2 kartus skalaujami 30 ml spirito, po to džiovinami vakuume. Gaunam 11,9 g pageidaujamos vyninės 20 rūgšties dešiniojo esterio druskos.

Lyd.t. = 172-173°C

$(\alpha)_D = +44,5^\circ$ (C=1, vanduo)

25 Likęs spiritinis tirpalas yra prisotinamas vyno rūgšties kairiojo esterio druska.

6,1 g vyninės rūgšties dešiniojo esterio druska yra ekstrahuojama 30 ml vandens, po to 200 ml etilo acetato 30 ir primaišoma 5N natrio hidroksido iki pH 9. Organinė fazė dekantuojama, plaunama vandeniu, natrio chlorido prisotintu tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama vakuume. Gaunama 3,3 g pageidaujamo produkto aliejaus pavidalu.

35

$(\alpha)_D = +24^\circ$ (C=2, etanolis)

Identifikacija - BMR

E) 2-Amino-2-cikloheksil-propiono rūgšties etilo esteris, dešinysis.

5 3,30 g dešiniojo esterio, gauto aukščiau aprašytame etape, ištirpinama 120 ml acto rūgšties; primaišoma 1,5 g platinos oksido, paskui panaudojant atmosferinį spaudimą prijungia vandenilį. Po 40 val. hidrinimo, reakcinė terpė filtruojama, po to koncentruojama vakuume. Nuosėdos ekstrahuojamos eterio/vandens mišiniu
10 ir primaišoma chlorhidrido rūgšties 6N iki pH 2. Vandeninė fazė atskiriama. Primaišoma etilo acetato, po to natrio hidroksido 5N, iki pH 5. Organinė fazė yra dekantuojama, plaunama vandeniu, prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama, panaudojant natrio
15 sulfatą, po to koncentruojama vakuume. Gaunama 3,10 g pageidaujamo produkto.

(α)_D²⁰ = +18° (C=2, etanolis). Literatūra: W.A.Bonner
ir kt. J.Amer.Chem.Soc., 1956, 78, 3218-3221.
20 Identifikacija - BMR.

F) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-onas, kairysis.

25 Virinamas ir maišomas mišinys iš 3 g dešiniojo esterio, gauto aukščiau aprašytame etape, 4,7 g etilo valerimidato ir 8 lašų acto rūgšties su 15 ml ksileno.

Po 7 val. virinimo, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume. Nuosėdos chromatografuojamos ant silicio, išplaunant chloroformo/metanolo/acto rūgšties mišiniu (95/9/3); frakcijos, turinčios produkto, surenkamos ir koncentruojamos vakuume. Nuosėdos ekstrahuojamos etilo acetato/vandens mišiniu ir, pridėjus 5N natrio
30 hidroksido, pasiekama pH 9. Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama vakuume.
35

Gunamas aliejus, kuris transformuojasi į kietą amorfinį darinį.

5 Gauta 2,36 g
 $(\alpha)_D = -57,2^\circ$ (C=1, chloroformas)
 IR(chloroformas)
 1720 cm^{-1} C=O
 1640 cm^{-1} C=N
 10 IR spektras patvirtina tirpalo imidazolin-5-onas formą.

15 G) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas, kairysis

Šis junginys yra gaunamas, pradedant junginiu, gautu F) etape, laikantis būdo, kuris aprašytas 4 pavyzdyje, D) etape.

20 Išeiga: 73%
 $(\alpha)_D = -22,8^\circ$ (C=1, chloroformas)
 BMR sutampa su junginio, gauto 4 pavyzdyje D) etape.

25 H) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-2-imidazolin-5-onas, kairysis

Šis junginys gaunamas, pradedant junginiu, gautu etape G), naudojantis būdu, aprašytu 4 pavyzdyje, E) etape.

30 Išeiga: 85%
 $(\alpha)_D = -25,9^\circ$ (C=1, metanolis)
 BMR sutampa su junginio, gauto 4 pavyzdyje E) etape.

35

6 PAVYZDYS

2-n- Butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-5-onas, dešinysis

5 A) Amino-2-fenil-2-propiono rūgšties etilo esteris, kairysis

10 Vakuume koncentruojamas spiritinis tirpalas, gautas 5 pavyzdyje D) etape, po to, kai iš amino-2-fenil-2-propiono rūgšties dešiniojo etilo esterio yra išskiriami vyninės rūgšties druskos kristalai. Kietos nuosėdos yra ekstrahuojamos 150 ml vandens ir 600 ml etilo acetato, ir, pridėjus 5N natrio hidroksido, pasiekama pH 9. Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu su prisotintu natrio chlorido tirpalu, 15 džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama vakuume. Gaunama 20,6 g kairiojo esterio.

20 Į 20,5 g šio esterio, ištirpinto 200 ml absoliutaus etanolio, primaišoma 15,9 g vyninės rūgšties D(-) ir ištirpinama verdant spirite. 5 valandas palaikius k.t., susidarę adatos formos kristalai filtruojami, 2 kartus plaunami 50 ml absoliutaus spirito, po to džiovinami vakuume. Gaunama 16,3 g pageidaujamo produkto vyninės druskos.

25

Lyd.t. = 172-173⁰

(α)_D = -45,2⁰ (C=1, vanduo)

30 6 g gautos druskos ekstrahuojama 50 ml vandens ir 200 ml etilo acetato, ir, pridėjus 5 N natrio hidroksido, pasiekama pH 9,5. Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, prisotintu natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama vakuume. Gaunama 3,31 g pageidaujamo produkto, turinčio aliejaus 35 pavidalą; identifikuojama BMR.

(α)_D = -25,5⁰ (C=2, etanolis)

B) 2-Amino-2-cikloheksil-propiono rūgšties etilo esteris, kairysis

5 Gaunamas taip pat, kaip 5 pavyzdyje E) etape ir gaunama 3,20 g pageidaujamo produkto, pradedant 3,30 g junginio, paruošto A) etape.

$(\alpha)_D = -19,2^\circ$ (C=1, etanolis)

10 C) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-2-imidazolin-5-onas, dešinysis

Būdas tas pats, kaip 5 pavyzdyje, F) etape.

15 $(\alpha)_D = -56,9^\circ$ (C=1, chloroformas)
BMR ir IR spektrai sutampa su kairiojo izomero, paruošto 5 pavyzdyje, F) etape spektrais.

20 D) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-5-onas, dešinysis

25 Naudojamas būdas, aprašytas 5 pavyzdyje G) etape ir gaunama 2,3 g pageidaujamo produkto, turinčio balto kieto darinio formą, pradedant nuo 1,1 g junginio, paruošto C) etape.

30 $(\alpha)_D = -23,8^\circ$ (C=1, metanolis) ir BMR spektras sutampa su junginio, gauto 4 pavyzdyje D) etape, spektru.

E) 2-n-Butil-4-cikloheksil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-5-onas, dešinysis

35 Gaunamas būdu, aprašytu 5 pavyzdyje, H) etape ir gaunama 1,1 g pageidaujamo produkto, turinčio balto

kieto darinio pavidalą, pradedant 2,15 g junginio, paruošto D) etape.

$(\alpha)_D^{20} = +27,1^\circ$ (C=1, metanolis)

5 BMR spektras sutampa su 4 pavyzdžio junginio spektru.

Tuo pačiu būdu, naudojantis metodu, aprašytu 3 pavyzdyje, buvo gauti šie patentuoti junginiai.

10 7 PAVYZDYS

(R,S)2-n-butyl-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)metil]-4-ciklopropil-4-etil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

15 Lyd.t. = 149-150°C

BMR:

7,05-7,80 m.d.:m:8H: aromatiniai junginiai

4,7 m.d.:s:2H:-N-CH₂-C₆H₄-

2,45 m.d.:t:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

20 1,05-1,45 m.d.:m:+s:8H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ +CH
ciklopropanas + CH₃ ir 4

0,70 m.d.:t:3H:CH₃-(CH₂)₃-

0,05-0,45 m.d.:m:4H:2CH₂ ciklopropanas

25 8 PAVYZDYS

(R,S)2-n-butyl-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il)-metil]-4,4-diciklopropil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

30 Lyd.t. = 132-134°C

Masės spektras: MH+:431

BMR:

7,15-7,80 m.d.:m:8H: aromatiniai junginiai

4,75 m.d.:s:2H:-N-CH₂-C₆H₄-

35 2,50 m.d.:t:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

1,1-1,60 m.d.:m:6H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ +2CH

ciklopropanas

0,80 m.d.:t:3H:(CH₂)₃ -CH₃

0,10-0,80 m.d.:m:8H:4CH₂ ciklopropanas

9 PAVYZDYS

5

(R,S)2-n-butil-1-[(2'-karboksil-bifenil-4-il-metil) -4-ciklopentil-4-metil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas

Lyd.t. = 104-107°C

10 BMR:

7,20-7,80 m.d.:m:8H: aromatiniai junginiai

4,85 m.d.:sistema AB: 2H:-N-CH₂-C₆H₄-

2,75 m.d.:t: deformuotas:2H-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

2,20-1,00 m.d.:m+s:16H: ciklopentanas + CH₃-4+-CH₂-CH₂-CH₃

15

0,80 m.d.:t:3H:CH₃-(CH₂)₃-

10 PAVYZDYS

20

(R,S)2-n-butil-4-ciklopentil-4-metil-1-[(2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-5-onas

Šis junginys yra gaunamas pagal būdą, aprašytą 4 pavyzdyje.

25

Lyd.t. = 78-80°C

BMR (CDCl₃)

7,05-7,8 m.d.:m:8H: aromatiniai junginiai

4,70 m.d.:s:2H:-N-CH₂-CH₆H₄-

30

2,40 m.d.:t:2H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

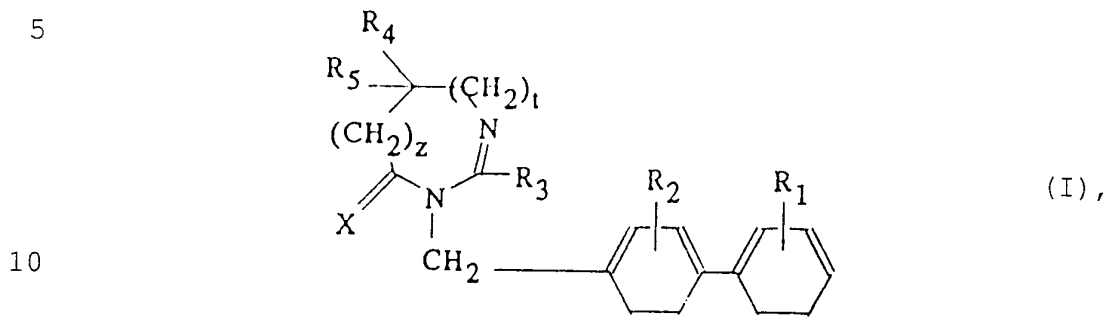
2,15-1,20 m.d.:m:13H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ + ciklopentil-4

1,20 m.d.:s:3H:CH₃-4

0,95 m.d.:t:3H:-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė



kurioje:

- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- R_1 ir R_2 yra panašūs ar skirtingi, ir kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba pasirinkta grupė: alkilo tarp C_1-C_6 , alkoksilo tarp C_1-C_4 , aminos, aminometilo, karboksilo, alkoksikarbonilo, kurioje alkoksigrupė yra tarp C_1-C_4 , cianas, tetrazolilas, metiltetrazolilas, metilsulfonilaminas, trifluormetilsulfonilaminas, trifluormetilsulfonilaminometilo grupė, N-ciano acetamidas, N-hidroksiacetamidas, N-(4-karboksi-1,3-tiazol-2-il)acetamidas, ureidas, 2-cianguanidinkarbonilo grupė, 2-cianguanidinmetilo, 1-imidazolilkarbonilo, 3-cian-2-metilizotioureidmetilo grupės, su sąlyga, kad bent vienas iš keičiamųjų R_1 arba R_2 nebūtų vandenilis;
 - R_3 yra vandenilis, alkilo grupė tarp C_1-C_6 , nekeičiama arba keičiama vienu ar daugiau halogeno atomų; alkenilo grupė tarp C_2-C_6 , cikloalkilo grupė tarp C_3-C_7 ; fenilo, fenilalkilo grupės, kur alkilo grupė yra tarp C_1-C_3 , fenilalkenilo grupė, kurioje alkenilo grupė yra tarp C_2-C_3 ; vadinamosios fenilo grupės, nekeičiamos ar keičiamos vienu ar keliais halogeno atomais, alkilo grupėmis tarp C_1-C_4 ,

halogenalkilo grupėmis tarp C_1-C_4 ,
polihalogenalkilo grupėmis tarp C_1-C_4 , hidroksi ar
alkoksilo grupėmis tarp C_1-C_4 ;

- 5 - R_4 yra alkilo grupė tarp C_1-C_6 , nekeičiama ar
keičiama vienu ar daugiau halogeno atomų;
- R_5 yra cikloalkilo ar cikloalkilmetilo grupės, kur
cikloalkilo grupė yra tarp C_3-C_7 , ir nekeičiama ar
10 keičiama vienu ar daugiau halogeno atomų;
- arba R_4 ir R_5 - kiekviena yra ciklopropilo grupė;
- X yra deguonies arba sieros atomai;
- 15 - z ir t yra nuliai, arba vienas iš jų yra nulis, o
kitas - vienetasis;

ir jų druskos.

20

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R_1 yra orto padėtyje ir yra karboksilo arba
tetrazolilo grupės, o R_2 yra vandenilis, ir/arba

- 25 - R_4 yra metilo, o R_5 yra cikloheksilo grupės,
ir/arba
- R_3 yra dešiniojo alkilo grupė tarp C_1-C_6 , ir/arba
- 30 - X yra deguonis; ir/arba
- z=t=0.

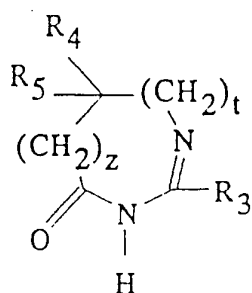
3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
35 tuo, kad jis yra 2-n-butyl-4-metil-4-cikloheksil-1-
[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil] -2-imidazolin-

5-onas arba vienas iš jo druskų su rūgštimis ar bazėmis.

4. Junginio 1 pagal vieną iš 1-3 punktų gavimo būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

a1) heterociklinis darinys, kurio formulė:

10

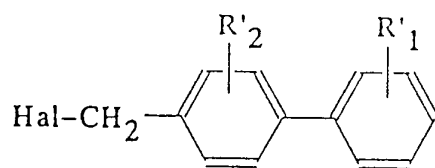


15

kurioje X, z, t, R₃, R₄ ir R₅ turi reikšmes, kokios nurodytos aukščiau (1), pagal 1 punktą,

20 reaguoja su (bifenil-4-il)-metilo dariniu, turinčiu formulę:

25



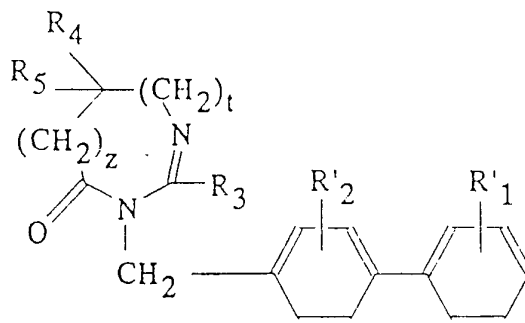
30

kurioje Hal yra halogeno atomas, R'₁ ir R'₂ atitinkamai yra arba R₁ ir R₂ arba R₁ ir R₂ grupių pirmtakas;

b1) tokiu būdu gauna junginį, turintį formulę:

35

5

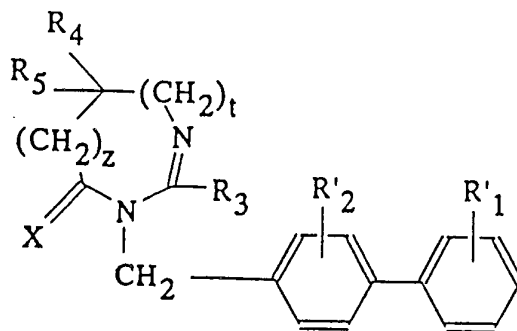


4

10 kuris gali būti veikiamas Lawesson'o reagentu [2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu].

15 c1) junginį, gautą a1) ir b1) būdais ir turintį formulę:

20



5,

25 kurioje X yra deguonies atomas ar sieros atomas, ir grupės R'_1 ir/arba R'_2 transformuojamos atitinkamai į grupes R_1 ir/arba R_2 tam, kad gautume junginį 1.

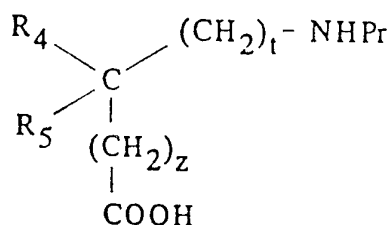
d1) tokiu būdu gautas junginys gali būti transformuojamas į vieną iš jo druskų.

30

5. Junginio 1 pagal vieną iš 1-3 punktų gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad

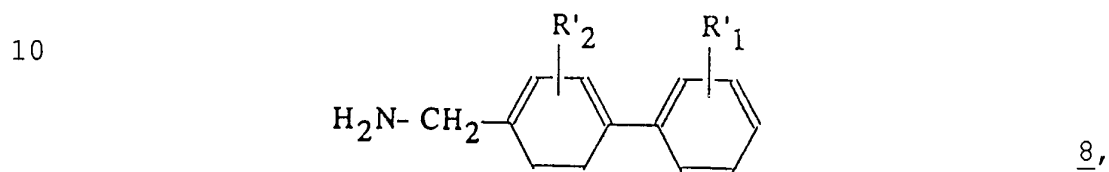
a2) amino rūgštis, kurios formulė:

35



7

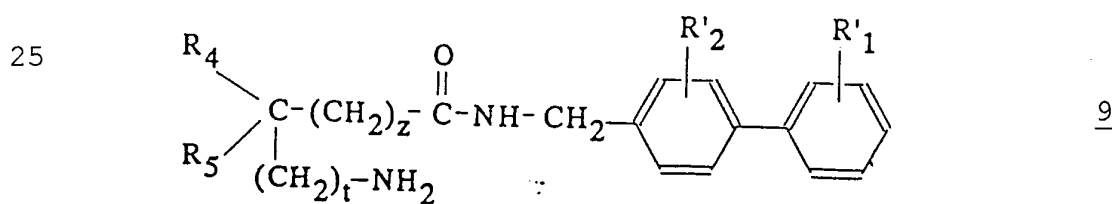
ir kur z , t , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes,
nurodytas aukščiau (1) ir kurioje amino funkcinė grupė
5 yra apsaugota propilo grupe, yra veikama (bifenil-4-
il) metilamino dariniu, kurio formulė:



15

kurioje R'_1 ir/arba R'_2 atitinkamai yra R_1 ir R_2 arba R_1
ir R_2 grupių pirmtakas:

20 b2) po amino grupės apsaugos pašalinimo, gauna junginį,
kurio formulė:

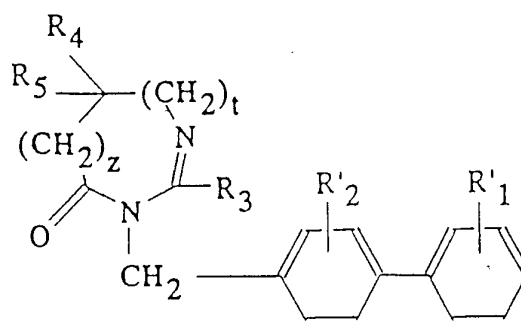


30

jis veikiamas ortoalkilesteriu R_3 $C(OR)_3$ (10), kur R_3
turi reikšmę, nurodytą aukščiau (1), 1 punkte, o R yra
alkilinė grupė tarp C_1 - C_4 :

35 C2) tokiu būdu gautas junginys, turintis formulę:

5



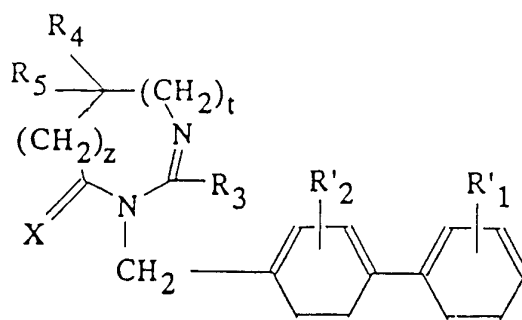
4

10

gali būti veikiamas Lawessono'o reagentu.

d2)b2) ar C₂) būdais gautą junginį, turintį formulę:

15



5

20

pagaliau tinkamose sąlygose apdoroja, kad gautų junginį
1, transformuojant grupes R₁' ir/arba R₂' atitinkamai į
grupes R₁ ir/arba R₂;

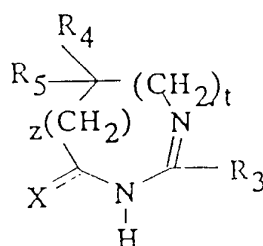
25

e2) tokiu būdu gautas junginys pagaliau gali būti
transformuojamas į vieną iš jo druskų.

30

6. Junginys, kurio formulė:

35



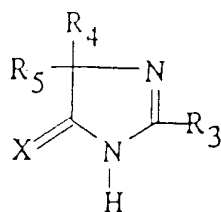
(II),

kurioje:

- 5 - R_3 yra vandenilis, alkilo grupė tarp C_1-C_6 ,
nekeičiama ar keičiama vienu ar daugiau halogeno
atomų, alkenilo grupė tarp C_2-C_6 , cikloalkilo grupė
tarp C_3-C_7 , fenilo, fenilalkilo grupė, kur alkilo
grupė yra tarp C_1-C_4 , fenilalkenilo grupė, kur
alkenilgrupė yra tarp C_2-C_3 , vadinamosios fenilo
10 grupės nekeičiamos ar keičiamos vienu ar keliais
halogeno atomais, alkilo grupėmis tarp C_1-C_4 ,
halogenalkilo tarp C_1-C_4 , polihalogenalkilo tarp
 C_1-C_4 , hidroksilo arba alkoksilo grupėmis tarp C_1-
 C_4 ;
- 15 - R_4 yra alkilo grupė tarp C_1-C_6 , nekeičiama ar
keičiama vienu ar keliais halogeno atomais,
- 20 - R_5 yra cikloalkilo ar cikloalkilmetilo grupės, kur
cikloalkilo grupė yra tarp C_3-C_7 ir yra nekeičiama
ar keičiama vienu ar keliais halogeno atomais.
- arba R_4 ir R_5 kiekvienas dar yra ciklopropilo
grupė;
- 25 - X yra deguonies atomas;
- z ir t yra nuliai, arba vienas iš jų yra nulis, o
kitas vienetas;
- 30 esant apribojimui, kai R_3 yra kitoks negu fenilo grupė
arba keičiamas fenilo grupe, kai vienalaikiai $z=t=0$, R_5
yra cikloalkilo grupė.

35 7. Junginys II pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s t u o , k a d t u r i f o r m u l ė :

5

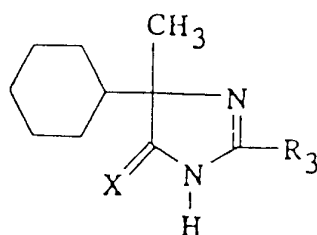


(II'),

10 kurioje R_1 , R_2 , R_3 ir X turi reikšmes, nurodytas
aukščiau (II) 6 punkte ir R_4 yra alkilo grupė tarp C-
C.

15 8. Junginys II pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad turi formulę

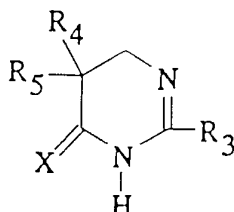
20



25 kurioje R_1 yra alkilo grupė tarp C-C ir X yra
deguonis.

9. Junginys II pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad turi formulę:

30

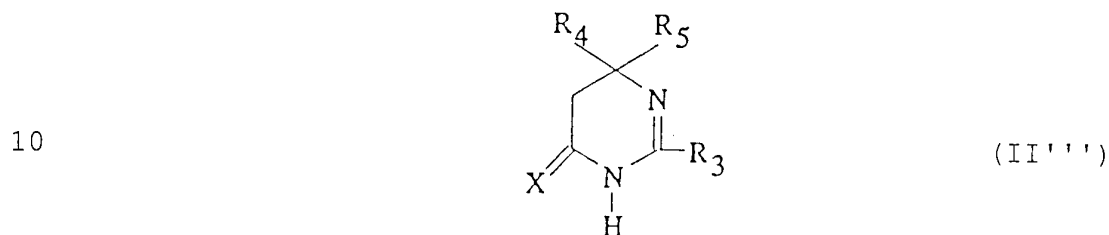


(II'')

35

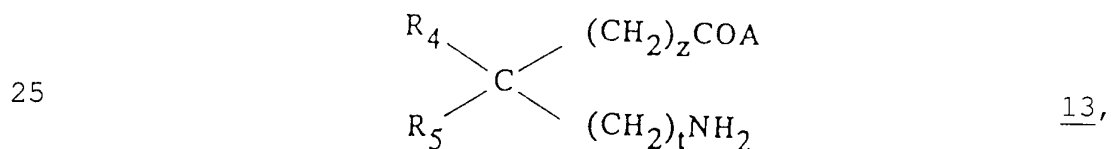
kurioje R_3 , R_4 , R_5 ir X turi reikšmes, nurodytas aukščiau (II) 6 punkte.

10. Junginys II pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t i s tuo, kad turi formulę:

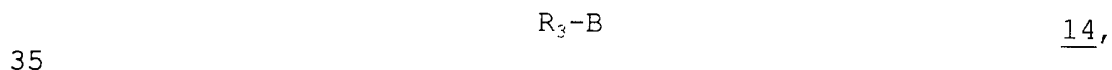


- 15 kurioje X , R_3 , R_4 ir R_5 turi reikšmes, nurodytas (II) 6 punkte.

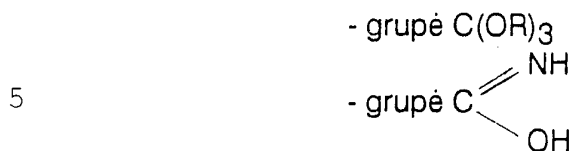
11. Junginio pagal vieną iš 6-10 punktų gavimo būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys, kurio
20 formulė:



- 30 kurioje R_4 ir R_5 turi reikšmes, išdėstytas aukščiau (II) 6 punkte, A yra OH grupė, NH_2 grupė arba OR' grupė, R' yra vandenilis arba alkilo grupė tarp C_1-C_4 , yra veikiamas junginiu, kurio formulė:



kurioje R_3 turi aukščiau (II) aprašytas reikšmes 6-ame punkte, ir B yra:



arba grupė COHal;

10 R yra alkilo grupė tarp C_1 - C_4 ir Hal reiškia halogeno atomą, pageidaujama chloras.

12. Vaistinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi kaip aktyvųjį elementą junginį, pagal
15 vieną iš 1-3 punktų.

13. Vaistinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sudaryta iš junginio pagal vieną iš 1-3 punktų, kartu su beta-blokuojančiu junginiu, su šlapimo išskyrimą skatinančia medžiaga, su nesteroidine
20 priešūždegimine medžiaga, su kalcio turinčia priešingo veikimo medžiaga arba kartu su trankviliantu.