

(19)



(10) **LT 3159 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3159**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 513/02,
A61K 31/54**

(21) Paraiškos numeris: **IP760**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**

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

(31,32,33) Prioritetas: **A 1360/92, 1992 07 03, AT**

(72) Išradėjas:
Dieter Binder, AT
Josef Weinberger, AT

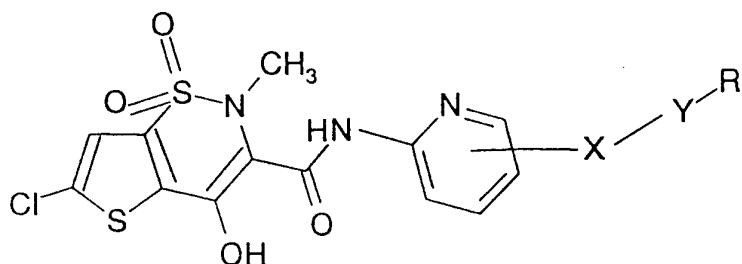
(73) Patento savininkas:
**Chemisch Pharmazeutische Forschungsgesellschaft m.b.H., St.Peter-Strasse 25, A-4021
Linz, AT**

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Nauji tienotiazin-dariniai, jų gavimo būdas ir farmaciniai preparatai

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas tienotiazin-dariniams, kurių formulė I



I,

kurioje

X yra vienguba jungtis, linijinė arba šakota 1-12 C-atomų angliavandenių grandinė, kurioje gali būti viena ar daugiau dvigubų ar trigubų jungčių ir/arba daugiau heteroatomų;

Y yra vienguba jungtis;

R yra vandenilis, monociklinė ar policiklinė, kai kada dalinai hidrinta aril-, heteroaril-, ariloki-, heteroariloki-, arilaza-, heteroarilaza-, ariltio-, arba heteroariltio- liekana, kuri gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, vieną ar daugiau kartų halogenintu žemesniuoju alkilu, perflenuotu žemesniuoju alkilu, alkoki ar halogenu, be to, jei X ir Y yra paprasta jungtis, tai R nėra vandenilis, o taip pat jų gavimo būdas ir jų pritaikymas.

Išradimas priskiriamas naujiems, vertingiems terapiniu
požiūriu tienotiazin - dariniams.

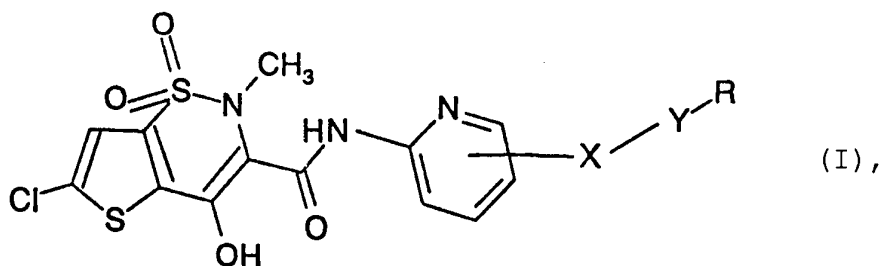
JAV patente 4.180.662 aprašomi slopinantys
5 ciklooksigenazę tienotiazin-dariniai. Šių junginių
piridino žiedas nėra pakeistas.

Ištirti nauji, pakeisto piridino žiedo tienotiazin-
dariniai, besiskiriantys tuo, kad slopindami
10 ciklooksigenazę kartu efektyviai slopina 5-
lipoksigenazę.

Išradimas priskiriamas tienotiazin-dariniams, kurių
formulė (I)

15

20



kurioje

25 x paprasta jungtis, tiesi arba šakota 1-12 C-atomų
angliavandenių grandinė, kurioje gali būti viena arba
daugiau dvigubų arba trigubų jungčių ir/arba vienas ar
daugiau heteroatomų,

30 y yra paprasta jungtis ir

R yra monociklinė arba policiklinė, kai kada dalinai
hidrinta aril-, heteroaril-, ariloksi-, heteroarilok-
si-, ariloza-, heteroariloza-, ariltio- arba heteroa-
35 riltio- liekana, kuri gali būti pakeista žemesniuoju
alkilu, alkoksi arba halogenu, be to R negali būti

vandeniliu tuo atveju,, kai X ir Y yra paprasta jungtis.

5 Geriausi yra tie junginiai, kuriuose pakaitas R yra 6-oje piridino žiedo pozicijoje.

Žemesnis alkilas yra 1-4 C-atomų alkilo liekana, pavyzdžiui, metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, izobutilo, tret-butilo liekana.

10

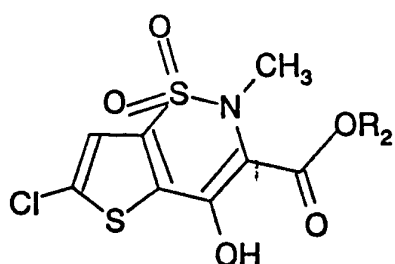
Terminas "heteroatomai" reiškia O, S ir N.

Mono- arab policiklinėmis, kai kada dalinai hidrintomis arilo arba heteroarilo liekanomis gali būti 5-12 narių
15 kai kada dalinai hidrintos aromatinės arba heteroaromatinės liekanos, pavyzdžiui, fenil-, tunil-, furil-, pirolil-, piridinil-, pirimidinil-, piranil-, tiadiazinil-, azepinil-, benzopiril- arba chinolinil-liekanos.

20

Toliau, išradimas priskiriamas I formulės junginių gavimo būdui, kuris skiriasi tuo, kad junginys, kurio formulė II

25

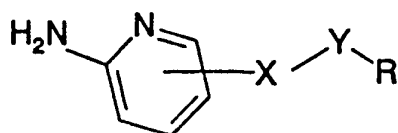


(II),

30

kurioje R₂ yra tiesi arba šakota 1-4 C atomų alkilo grupė, veikiamas junginiu, kurio formulė III

35



(III),

kurioje X, Y, R reikšmės pažymėtos aukščiau, aprašant I formulę, ir gauti formulės junginiai paverčiami farmaciškai tinkamomis druskomis.

5 Išradime pateikiamą būdą galima vykdyti sekančiais metodais:

10 a) II formulės junginiai ištirpinami inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui dietilo eteryje dioksane, toluole, benzole ir t.t. ir -20°C - 100°C temperatūroje pridedamas ekvivalentinis tirpios bazės, pavyzdžiui, butilličio ar lamildietanolamido, kiekis inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, N-heksane, inertinių dujų atmosferoje, į druskos tirpalą pridedama 1-10
15 ekvivalentų, geriausiai 1-5 ekvivalentai III formulės junginio, mažiausiai 1 ekvivalentas stiprios bazės į 0,5 - 60 valandų, geriausiai 1 - 48 valandas maišoma - 20 - 100°C geriausiai 0- -70°C temperatūroje.

20 b) II arba III junginys ištirpinamas inertiniame aukšto virimo tirpiklyje, pavyzdžiui, toluole, ksilole, piridine, chinoline, dimetilformamide, dimetilsulfoksido arba heksametilfosforo rūgšties triamide ir gautas mišinys 1 - 30 valandų kaitinamas 100 - 200°C
25 temperatūroje. Šios reakcijos metu gauti I formulės junginiai yra rūgštinės medžiagos, kurios įprastais būdais, naudojant neorganines arba organines bazines, galima paversti farmaciškai tinkamomis druskomis.

30 Druskas galima sudaryti, pavyzdžiui, ištirpinant I formulės junginius tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, žemesniame alifatiniame spirite, tetrahidrofurane, dioksane, benzole, dietilo eteryje, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido, pridedant ekviva-
35 lentinių norimos rūgšties kiekį ir gerai maišant, o po druskos susidarymo tirpiklį perdistiliuojant vakuume.

Kartais išsiskirusias druskas galima išvalyti perkristalizuojant.

5 Farmaciškai tinkamos yra, pavyzdžiui, metalų druskos, būtent šarminių ir šarminių žemės metalų druskos, pavyzdžiui, natrio magnio arba kalcio druskos. Kitos farmaciškai tinkamos druskos - tai, pavyzdžiui, lengvai besikristalizuojančios amonio druskos. Pastarosios yra amoniako arba organinių aminų, pavyzdžiui, mono-, di-
10 arba tri- žemesniųjų (alkil-, cikloalkil- arba hidroksialkil-) aminų, žemesniųjų alkildiaminų, (hidroksi-žemesniojo alkil)- arba (aril- žemesniojo alkil)-žemesniojo alkilamonio šarmi dariniai, pavyzdžiui, metilaminas, dietilaminas, trietilaminas, dicikloheksilaminas, trietanolaminas, etilendiaminas tris
15 (hidroksimetil)-aminometenas, benziltrimetilamonio hidroksidas ir t.t.

I ir II formulės junginiai pakankamai pilnai aprašyti
20 literatūroje arba gali būti gauti įprastais, gerai žinomais specialistui metodais. Duoto išradimo I formulės junginiai ir jų druskos yra efektyvios, įvedant jas į organizmą oraliniu būdu ir, palyginus su nepakeisto piridino žiedo junginiais, pavyzdžiui žinomu
25 JAV pat. 4.180.662 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-tieno 2,3-e 1,2-tiazin-3- karboksamid-1,1-dioksidu ("Lornixicam"), slopindami ciklooksigenazę, kartu rodo aiškiai išreikštą 5-lipoksigenazės slopinimą.

30 Dėl to jie gali būti naudojami, gydant natūralaus 5-lipoksigenazės produkto, t.y. leukotieno-B iššauktas ligas, pavyzdžiui, uždegimus ir skausmus prie alerginės astmos, artritus, odos alergiją ir t.t.

35 Gydant ligas ar komplikacijas, susijusias su 5-lipoksigenazės inhibavimu, nauji junginiai dėl savo

farmakologinių savybių gali būti naudojami įprasta farmacijoje forma kartu su kitomis aktyviomis medžiagomis.

- 5 Toliau išradimas priskiriamas gydomosioms priemonėms, pritaikomoms farmacinių preparatų pavidalu, į kurias įeina siūlomų išradime I formulės junginių ir jų druskų mišinys su farmacinėmis, organinėmis arba neorganinėmis medžiagomis - nešėjais, tinkamais naudojant oraliniu, enteriniu, parenteriniu ir oritiniu būdu, pavyzdžiui, vandeniu, želatina, gumiaratiku, pieno cukrumi, krakmolu, magnio stearatu, talku, augaliniais aliejais, polialkilenglikoliais, vazelinu ir t.t.
- 10
- 15 Farmaciniai preparatai gali būti kieto pavidalo, pavyzdžiui, tabletės, tabletės su apvalkalu, dražė, žvakutės, kapsulės, mikrokapsulės arba skysto pavidalo, t. y. tirpalai, tirpalai injekcijoms, suspensijos arba emulsijos, o taip pat sąstatai su sulėtintu aktyvios medžiagos išsiskyrimu. Juos galima sterilizuoti į/arba juose gali būti pagalbinių medžiagų, pavyzdžiui, konservantų, stabilizatorių ir emulgatorių, druskų, pakeičiančių osmotinį slėgį arba buferio.
- 20
- 25 Atskirai imant, farmacinius preparatus gali sudaryti išradime siūlomų junginių ir kitų vertingų terapiniu požiūriu medžiagų kombinacijos. Galima gaminti kombinuotus preparatus, į kuriuos išradimo junginiai įeity kartu su aprašytais aukščiau pagalbinių medžiagomis ir/arba medžiagomis nešėjais.
- 30

Naujų medžiagų kiekis sąstuose pagal išradimą gali sudaryti 4-200 mg tabletės, kai tuo tarpu kita jos dalis - farmaciškai tinkamas nešėjas.

35

Tinkama vartojimui dozė yra apytiksliai 4-200 mg/kg dienai, tačiau, atsižvelgiant į ligonio stovį, gali

būti paskirtos ir kitos dozės. Naujus junginius galima vartoti per burną keletą kartų per dieną.

1 pavyzdys

5

6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N- [3-(2-feniletil)-2-piridil] - 2H-tieno [2,3-] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksidas

10 5,5 g (7,8 mMol) 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-2H-tieno[(2,3-e)] 1,2-tiazin-3-karboninės rūgšties metilo esterio ir 7,04 g (35,5 mMol) 3-(2-feniletil)-piridin-2-amino ištirpinama 150 ml abs. ksilolo ir mišinys 5 valandas kaitinamas iki virimo. Kaitinant viso 40 ml
15 tirpalo, pastoviai pripilant švaraus tirpiklio. Reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas, gauti kristalai su metileno chloridu ir metanolio perkristalizuojami iš 150 ml DMF ir išdžiovinami vakuume prie 50°C.

20

Išeiga: 5,3 g geltonų kristalų (63% nuo teor.).
Lyd. t. 251-252°C (DMF, suskylant)

¹H-NMR: (CF₃COOD)

25

δ(ppm): 7,97(d, 1H, Py-H6*); 7,86(d, 1H, Py-H4*); 7,22(dd, 1H, Py-H5); 6,96 (s, 1H, Th-H); 6,93-6,62(m, 5H, Bz-H2-6); 2,90-2,55(m, 4H, CH₂-CH₂); 2,61(s, 3H, N-CH₃).

30

¹³C-NMR: (CF₃COOD)

δ(ppm): 171,5; 161,7; 151,8; 148,4; 145,5; 141,9; 139,4; 135,0; 133,4; 132,5; 131,6; 130,5; 126,5; 125,4;
35 112,7; 43,1; 37,8; 34,8.

2 pavyzdys

2-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[4-(2-feniletil)-2-
piridil] -2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-
5 dioksidas

0,96 g (3,10 mMol) 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-2H-tieno
[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboninės tūgšties metilo esterio
sauso azoto atm. ištirpiname 21 ml abs. toluolo ir 2⁰C
10 temperatūroje praskiedžiame 1,24 ml (3,10 mMol) 2,5 M
butilličio tirpalo n-heksane. Po to per 15 min.
sulašinamas 1,23 g (6,20 mMol) 4-(2-feniletil)-piridin-
2-amino 13 ml abs. toluolo tirpalas tokiu būdu, kad
temperatūra neviršytų 25⁰C. Visos medžiagos
15 ištirpinamos, kaitinant prie 50⁰C, per 15 minučių. Po
to 20 min bėgyje prie 20-35⁰C sulašinamas 2,5 M
butilličio tirpalas n-heksane.

Reakcijos mišinys 2 valandas maišomas kambario
20 temperatūroje, 1,5 val. prie 55⁰C ir po to visą naktį
kambario temperatūroje, praskiedžiamas 0,37 g (6,20
mMol) ledinės acto rūgšties, pripilama 40 ml vandens ir
mišinys 1 val. maišomas prie 1⁰C. Susidarę kristalai
nufiltruojami ir praplaunami šaltu vandeniu. Gauta
25 ličio druska hidrolizuojama 50 ml karšto toluolo ir
organiniai ekstraktai išgarinami. Gauti kristalai
perkristalizuojami iš 40 ml benzolo ir išdžiovinami
vakuume prie 100⁰C.

30 Išeiga: 1,01 g geltonų kristalų (68% nuo teor.).
Lyd. t. 214-215⁰C (benzolas, suskylant).

¹H-NMR: (DMSO)

35 δ(ppm): 8,17(d, 1H, PY-H6); 7,57(s, 2H, Th-H, Py-H3);
7,33-7,12 (m, 6H, Py-H5, Bz-H2-6); 3,13-2,90 (m, 4H,
CH2-CH2); 2,90 (s, 3H, N-CH3).

^{13}C -NMR: (DMSO)

5 δ (ppm): 165,0; 164,2; 161,2; 148,6; 143,2; 140,2;
137,1; 137,0; 134,3; 128,3; 126,1; 122,6; 118,6; 114,9;
107,6; 39,1; 36,6, 34,7.

3 pavyzdys

10 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[5-(2-feniletil)-2-
piridinil] -2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-
dioksidas 1,93 g (6,2 mMol) 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
2H-tieno [2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboninės rūgšties metilo
15 esterio sauso azoto atm. ištirpinama 42 ml abs. toluolo
ir prie 2°C praskiedžiama 2,5 ml (6,2 mMol) 2,5 M
butilličio tirpalo n-heksane. Po to per 15 min. prie
20-25°C sulašinama 2,47 g (6,20 mM) 5-(2-feniletil)-
piridin-2-amino 23 ml abs. toluolo, 15 min. maišoma
kambario temperatūroje, po to per 20 min. prie 20-35°C
20 sulašinama 5,0 ml (12,5 mMol) 2,5 M butilličio tirpalo
n-heksane.

Reakcijos mišinys visą naktį maišomas kambario
temperatūroje, pripilama 100 ml 2N HCl ir 30 min.
25 maišoma. Iškritę kristalai nufiltruojami ir praplaunami
šaltu vandeniu. Vandeningė fazė 12 val. šaldoma prie
0°C, o išsikristalizavęs produktas nufiltruojamas ir
praplaunamas šaltu vandeniu. Frakcijos sujungiamos,
išdžiovinama prie 50°C vakuume fosforo pentoksidu, o
30 produktas perkristalizuojamas iš 170 ml etilengli-
kolmonometilo eterio ir prie 100°C išdžiovinamas
vakuume.

Išeiga: 1,89 g geltonų kristalų (64% nuo teor.)
35 Lyd. t. 224-227°C (etilenglikolmonometilo eteris,
suskylant).

¹H-NMR: (DMSO)

5 δ(ppm): 8,21-8,03 (m, 2H, Py-H3,6); 7,69 (d, 1H, Py-H4); 7,57 (s, 1H, Th-H), 7,37-7,12 (m, 3H, Bz-H2-6); 3,03-2,78 (m, 7H, CH₂-CH₂, N-CH₃).

¹³C-NMR: (CF₃COOD)

10 δ(ppm): 172,6; 161,8; 152,3; 149,2; 145,7; 142,4; 141,6; 140,7; 139,5; 135,5; 132,2; 132,0; 130,2; 126,4; 120,0; 112,7; 43,1; 39,5; 37,0.

4 pavyzdys

15 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[6-(2-feniletil)-2-piridil] -2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksidas

20 1,43 g (mMol) 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-2H-tieno [2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboninės rūgšties metilo esterio sauso azoto atm. ištirpinama 34 ml abs. toluolo ir prie 2⁰C praskiedžiama 1,85 ml (4,61 mMol) 2,5 M butilličio tirpalo n-heksane. Po to per 20 min. sulašiname 1,83 g (9,23 mMol) 6-(2-feniletil)-piridin-2-amino 17 ml abs. 25 toluolo. Lašinama taip, kad temperatūra neviršytų 25⁰C. Reakcijos mišinys 15 min. maišomas kambario temperatūroje, po to prie 20-35⁰C per 20 min. sulašinamas 3,70 ml (9,23 mMol) 2,5 M butilličio tirpalas n-heksane.

30

Reakcijos mišinys 2 valandas kaitinamas prie 70⁰C, atšaldomas ir praskiedžiamas 0,55 g (9,23 mMol) acto rūgšties ir vėl 1 val. maišomas prie 0⁰C. Iškritę kristalai nufiltruojami, praplaunami šaltu vandeniu. 35 Gauta ličio druska hidrolizuojama 75 ml 2N HCl, vandeninė suspensija ekstrahuojama 2*75 ml karšto toluolo, o organinis ekstraktas išgarinamas. Gauti

kristalai perkristalizuojami iš 70 ml acetonitrilo ir išdžiovinami prie 100°C vakuumė.

Išeiga: 1,33 g geltonų kristalų (61% nuo teor.).

5 Lyd. t. 206-208°C (autonitrilas, suskylant).

¹H-NMR: (CDCl₃)

10 δ(ppm): 7,37-7,11 (m, 7H, Bz-H₂-6, Py-H₃-4); 6,90 (d, 1H, Py-H₅); 3,17-2,93 (m, 7H, CH₂-CH₂, N-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO)

15 δ(ppm): 164,9; 162,3; 153,4; 149,6; 143,9; 142,2; 140,0; 137,0; 134,5; 128,3; 126,2; 122,6; 117,6; 113,3; 108,3; 39,2; 35,3; 34,2.

Analogišku būdu gaunami sekantys junginiai:

Pvz.	Junginys	Lyd. t. (°C)
5	6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[6-(2,4-difluorphenil-oksimetilas) -2-piridil-2H-tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksidas	174-177
6	6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[6-(2-furil)] -2-piridil-2H-tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3-karboksiamid-1,1,-dioksidas	207-209 (suskylant)
7	6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[6-pheniletinil] -2-piridil-2H-tieno 2,3-e-1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1,-dioksi	222-229 (suskylant)
8	6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-[6-(3-phenilpropil)] -2-	

- piridil-2H-tieno[2,3-e-1,2-
tiazin-3-karboksamid-1,1,-
dioksidas 159-162
- 9 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-(4-phenilbutil)] -2-
piridil-2H-tieno [2,3-e] -
1,2-tiazin-3-karboksiamid-
1,1,-dikosidas 130-138 (suskylant)
- 10 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-(4-fluorphenoksi-
metil[-2-piridil -2H-tieno
2,3-e -1,2- tiazin-3-
karboksamid -1,1,-dioksidas 172-174 (suskylant)
- 11 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-(4-phenoksimetil)] -2-
piridil-H-tieno [2,3-e] -
1,2-tiazin-3-karboksamid-
1,1,-dioksidas 169-172 (suskylant)
- 12 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-(2-benzo(b) furil)] -2-
piridil-2H-tieno [2,3-e] -
1,2-tiazin-3-karboksamid-
1,1,-dioksidas 254-256 (suskylant)
- 13 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-phenilmetoksi] -2-
piridil-2H-tieno[2,3-e] -
1,2-tiazin-3-karboksamid-
1,1,-dioksidas ab 176 (suskylant)
- 14 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-((E)-2-phenilet-
henil)] -2-piridil-2H-
tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3-
karboksiamid-1,1,-dioksidas 226-229 (suskylant)
- 15 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-
N-[6-phenilmetil] -2-piri-
dil-2H-tieno[2,3-e] -1,2-
tiazin-3-karboksamid-1,1,-

	dioksidas	176-180 (suskylant)
16	6-chlor-4-hidroksi-2-metil- N-[6-phenil] -2-piridil-2H- tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3- karboksamid-1,1,-dioksidas	207-208 (suskylant)
17	6-chlor-4-hidroksi-2-metil- N-[6-propil] -2-piridil-2H- tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3- karboksiamid-1,1-dioksidas	226-230 (suskylant)
18	6-chlor-4-hidroksi-2-metil- N-[6-etil] -2-piridil-2H- tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3- karboksamid-1,1-dioksidas	212-217 (suskylant)
19	6-chlor-4-hidroksi-2-metil- N-[6-metil] -2-piridil-2H- tieno[2,3-e] -1,2-tiazin-3- karboksamid-1,1- dioksidas	225-227 (suskylant)

A pavyzdys

5 Nentrofilų poveikyje susidaręs prostaglandinas laikomas ciklooksigenazės aktyvumo matu, o susidaręs leukotrienas B₄ -5-lipoksigenazės aktyvumo matu.

10 Spragiu Davley veislės žiurkių patinams (250-300 g) į pilvaplėvę įvedamas 1 mg liamda-kaaragenano (ištirpinto 0,5 ml distiliuoto vandens).

15 Praėjus 16 valandų, žiurkės numarinamos dietilo eteriu. Į pilvaplėvę įvedama 15 ml atšaldyto ledu Hanks subalansuotos druskos tirpalo (HSDT), siurbiant paimami neutrofilai (10 ml), centrifuguojama (5 min, 100 g, 1°C), nusistovėjęs tirpalas dekantuojamas, o ląstelės pakartotinai suspenduojamos HSDT prie 4°C iki 5*10⁶ ląstelių/ml koncentracijos.

400 µl ląstelių suspensijos ($2 \cdot 10^6$ ląstelių); 0,5 µl junginio, ištirpinto DMSO ir 49,5 µl HSDT mišinys 5 min. inkubuojamas prie 37°C. Po to pridedama 50 µl A23187 (2µMol/l galutinė koncentracija) ir papildomai išlaikoma 5 min. prie 37°C.

Reakcija sustabdoma 3 sek. centrifuguojant, o nusistovėjęs tirpalas išpilamas į iš anksto atšaldytą plastmasinį vamzdelį ir maks. 1 valandą išlaikomas ledo vonioje iki radioimunologinio tyrimo pradžios.

Tirpalas praskiedžiamas subalansuotos druskos tirpalu, o PGD2 ir LTB4 nustatomas įprasto radioimunologinio prietaiso pagalba.

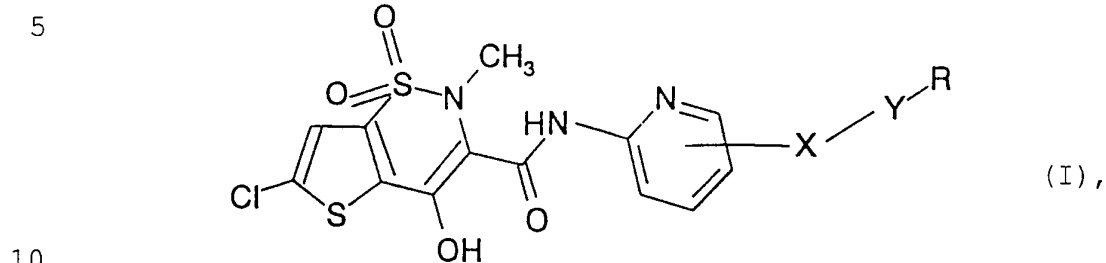
Kontroliniu pavyzdžių naudojamas 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno [2,3[e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksidas ("Lornixicam" jung. A).

Junginys	IC50 (µMol/l)	
	PGD2	LTB4
A	0,02	>10
12	0,016	2,0
pagal 4 pav.	0,19	2,7
14	0,18	4,3
13	0,15	5,1
11	0,12	7,3
10	0,45	4,8
9	0,75	1,9
8	0,51	4,2
7	0,41	3,7

Inhibuodami ciklooksigenazę, nauji junginiai kartu inhibuoja 5-lipoksigenazę, kai tuo tarpu A junginys inhibuoja tik ciklooksigenazę. Todėl nauji junginiai atveria naujas, efektyvesnes galimybes gydant įvairius uždegiminius reiškinius.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Tienotiazin dariniai, kurių formulė (I)



kurioje X yra vienguba jungtis, linijinė arba šakota 1-
12 C-atomų anliavandenilių grandinė, kurioje gali būti
viena ar daugiau dvigubų ar trigubų jungčių ir/arba
15 daugiau heteroatomų;

Y yra vienguba jungtis:

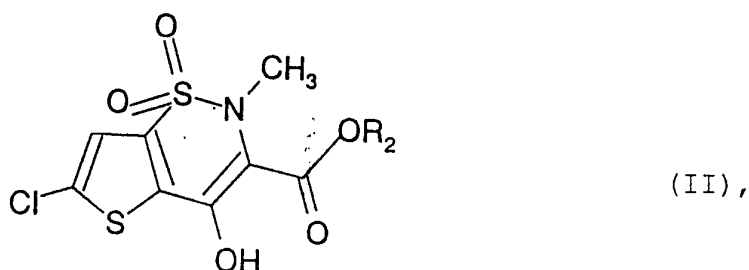
R yra vandenilis, monociklinė arba policiklinė, kai
20 kada dalinai hidrinta aril-, heteroaril-, arilaza-,
heteroarilaza-, ariltio-, arba heteroariltio- liekana,
kuri gali būti pakeista žemesniojo alkilu, vieną arba
daugiau kartų halogenintu žemesniojo alkilu,
perfluorintu žemesniojo alkilu, alkoksi arba halogenu,
25 be to, jei X ir Y vienguba jungtis, tai R nėra
vandenilis.

2. Junginiai pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t y s
tuo, kad juose pakaitai yra 6-oje piridino žiedo
30 padėtyje.

3. 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-6-(2-benzo(b)furil)-2-
piridil-2H-tieno [2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-
dioksidas.

4. 6-chlor-4-hidroksi-2-metil-N-(3-(2-feniletil)-2-piridil)-2H-tieno [2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksidas.

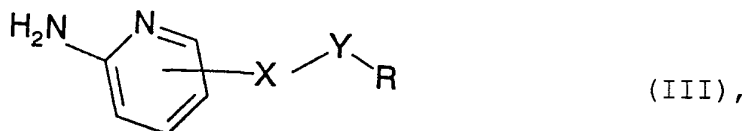
5. (I) formulės junginių, nurodytų 1 punkte gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė (II):



15

kurioje R₂ yra linijinė arba šakota 1-4C-atomų alkilo grupė, veikia junginiu, kurio formulė (III):

20



25 kurioje X, Y, R reikšmės nurodytos anksčiau, ir gauna (I) formulės junginius, kuriuos paverčia į farmaciškai tinkamas druskas.

6. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakciją vykdo dalyvaujant stipriam šarmui.

7. Farmacinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus pagrindo ir įprastų chemijoterapijoje priedų ir/arba nešėjų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyviu pagrindu naudojami 1 formulės junginiai, nurodyti 1 punkte, ir jų druskos.

8. Farmacinis preparatas pagal 7 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad papildomai į jį įeina kitos
terapiškai aktyvios medžiagos.
- 5 9. Junginių, nurodytų 1 punkte, panaudojimas vaistų,
skirtų uždegiminių procesų gydymui ir nuskausminimui,
gamybai.