

(11) Patent numeris: **3339**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 213/24,**
A61K 31/44

(21) Paraiškos numeris: **IP399**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 07 25**

(72) Išradėjas:

Markus R. Gold, DE
Panayiotis Jarglis, DE
Heinz Junglas, DE
Juergen H. Leimner, DE
Dezsoe Peterl, DE
Guenter P. Quack, DE
Josef Strohmeler, DE
Petra M. Wuelfroth, DE

(73) Patent savininkas:

MERZ + CO. GmbH & CO., Eckenheimer Landstrasse 100-104, D-6000 Frankfurt am Main 1, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

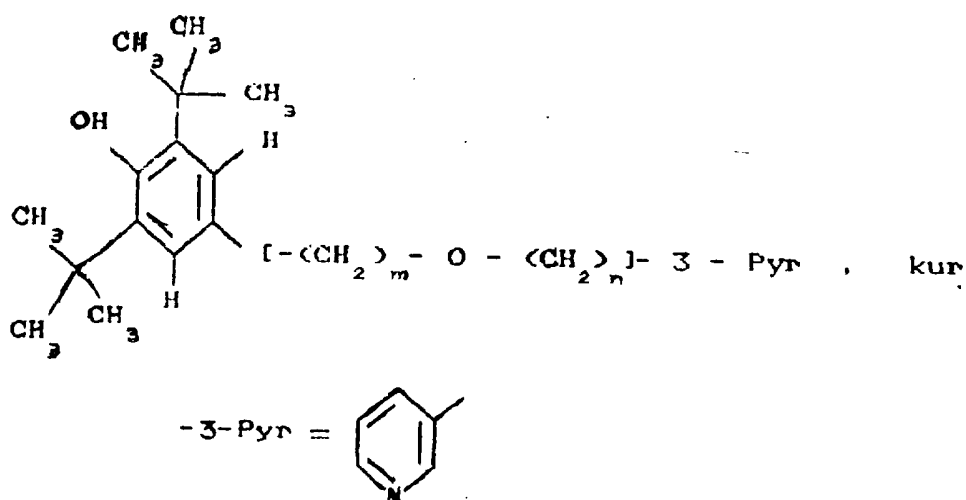
Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji butilinto hidroksitolueno eterio junginiai ir jų, kaip hipolipideminių ir antiaterosklerozinių vaistų, panaudojimas

(57) Referatas:

Atskleisti farmaciškai aktyvūs butilinto hidroksitolueno (BHT) omega - piridilo eteriai, parinkti iš BHT omega-piridilo junginių, aprašomų formule



kurioje

$m = 1, 3;$

kai $m = 1, \Sigma = 6-9$

kai $m = 3, \Sigma = 5-11$

Suma (Σ) = $[m+n+1$ (deguoniui)],

kur jungtis tarp dviejų $(\text{CH}_2)_n$ dalies anglies atomų, artimiausiai gretima piridino žiedui, yra vienguba, dviguba arba triguba jungtis; ir jų farmaciškai priimtinos rūgščių prisijungimo druskos, jų farmacinės kompozicijos, skirti kovai su lipidemija bei ateroskleroze.

Išradimo sritis yra hipolipideminiai ir antiateroskleroziniai junginiai, jų farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas.

5

Nuo pat medicinos istorijos pradžios aterosklerozė aprašoma kaip svarbi liga. Tačiau tik dvidešimtame amžiuje atskleista, kad miokardo infarktas visada susijęs su vainikinės arterijos ateroskleroze ir tromboze. Epidemiologiniai tyrimai, atlikti septyniasdešimtaisiais, parodė, kad apie penkiasdešimt procentų viso mirtingumo Vakarų industrializuotose šalyse priežastimi buvo širdies-kraujagyslių ligos.

15

Svarbiausi aterosklerozės vystymosi faktoriai yra žinomi. Padidėjusios cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos svarba buvo atskleista anksti. Cholesterolis ir trigliceridai yra transportuojami taip vadinamų lipoproteinų forma, kurių cholesteroliu turtingos mažo tankio (MTL) ir trigliceridais turtingos labai mažo tankio (LMTL) frakcijos laikomos aterogeninėmis, jei jų koncentracijos kraujyje yra padidėjusios.

25

Tačiau tik neseniai buvo atskleista, kad be jų kiekio, MTL "kokybė" taip pat yra lemiamą. Ir taip, eksperimentuose su gyvuliais galima buvo parodyti, kad vienodai didelės MTL cholesterolio koncentracijos buvo daugiau ar mažiau aterogeninės priklausomai nuo vaistų, taikytų sumažinti padidintą MTL cholesterolio kiekį. Šio atradimo priežastį autoriai taip pat galėjo parodyti, būtent, vaistai, kurie taip pat galėjo sumažinti MTL oksidaciją, buvo efektyviausi, neutralizuojant aterosklerozę. (Carew et al. Proc. Nat.

35

Acad. Sci. USA 84, 7725-7729 (November 1987)). Šis eksperimentas išpūdingai demonstruoja MTL "kokybės" svarbą. Kūne MTL ir LMTL yra priklausomi nuo tolydinės oksidacijos, kuri yra fiziologiškai balansuojama natūraliais taip vadinamais antioksidantais, tokiais kaip tokoferolis arba askorbininė rūgštis. Tačiau padidintų MTL (cholesterolio) ir LMTL (trigliceridų) kiekių atveju ši homeostazė yra sutrikdyta ir pastumta didėjančios tendencijos link oksidacijos naudai.

10

Tuo būdu, aterosklerozės vystymosi ir pasireiškimo rizika padidinama dviem faktoriais:

- padidėjusia taip vadinamų aterogeninių lipoproteinų (MTL, LMTL) koncentracija;

15

- jų oksidacijos produktų turiniu (pvz., oksiduoti lipidai).

20 Priežastinis gydymas tuo būdu turi įtakoti abu faktorius.

Be šių humoralinių faktorių, būtent lipoproteinų, kraujagyslių sienelių ląstelinės sudėties dalys vaidins svarbų vaidmenį aterosklerozėje. Tuo būdu vidinio kraujagyslės sluoksnio, endotelio, mechaninio arba cheminio pažeidimo atveju generuojamas vešėjimo impulsas stimuliuoti lygiųjų raumenų ląstelių apatinį sluoksnį. Šis procesas yra ypač išpūdingas po endotelinio pažeidimo kaip plastinės operacijos rezultato. Per gana trumpą laiką sukeltas vešėjimas gali blokuoti kraujagyslę tokiu laipsniu, kad gali sukelti infarktą. Be mechaninio endotelio pažeidimo, kenksmingas faktorius, toks kaip oksiduotas MTL, taip pat vaidina svarbų vaidmenį.

35

Todėl be dviejų anksčiau paminėtų galimybių, efektyvus poveikis aterosklerozei turi būti pasiektas, apsaugant endotelį ir sumažinant per didelį lygiųjų raumenų ląstelių vešėjimą.

5

Junginiai, tenkinantys visus aukščiau paminėtus reikalavimus, turėtų turėti dvi farmakologiškai skirtingai veikiančias dalis, mažiausiai:

10 - nikotino rūgštį arba tinkamą jos darinį kaip lipidus mažinantį pradmenį;

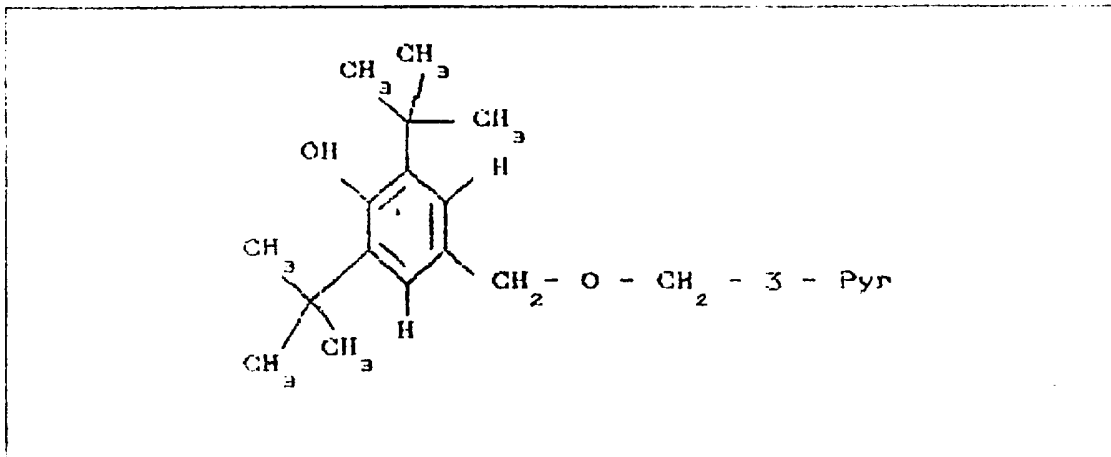
 - antioksidantą, kaip antiaterosklerozinį pradmenį.

15 Nikotino rūgštis yra geriausia, nes ji veikia ne tik lipidus, bet pasirodė turinti antiaterosklerozines savybes.

20 Vis dėlto naudojant medicininiams tikslams, reikia sutrukdyti žinomus šalutinius nikotino rūgšties poveikius, pvz., staigų paraudimą dėl per greito nikotino rūgšties koncentracijos padidėjimo kraujyje. Iš tikrųjų, buvo rasta, kad greiti padidėjimai ir aukštas nikotino rūgšties lygis nėra būtini, kad

25 pasiektume lipidus mažinantį poveikį. Tuo būdu mažos nikotino rūgšties koncentracijos ir pakankamas lipidų sumažėjimas turėtų būti pagrindinės aukščiau minėto tipo vertingų junginių prielaidos.

30 DE Nr. 2716125 kaip junginį, kuriam teikia pirmenybę, atskleidžia BHT (butilinto hidroksitolueno) eterio darinį (čia vadinamą Mrz 3/156) pagal formulę



Kai buvo tikrinamos reikalingos savybės, buvo stebimi labai dideli nikotino rūgšties kiekiai (1 lent.), tuo parodydami, kad šis junginys netenkina minėtų reikalavimų.

5

Plati ir kruopšti sintezė ir farmakologiniai bandymai parodė, kad yra kelios struktūrinės prielaidos, būtinos, kad būtų patenkinti visi šie kriterijai.

10 Buvo padaryta išvada, kad gali dominti tik žemiau minimos bendros formulės junginiai.

Galima buvo parodyti, kad junginiai pagal šį išradimą yra

15

- efektyvūs, sumažinant lipidus, nesukeliant labai aukštų nikotino rūgšties lygių;

20

- efektyvūs, sutrukdant lipido ir lipoproteino oksidaciją;

- efektyvūs, sumažinant endotelio pažeidimą dėl oksiduoto MTL;

25

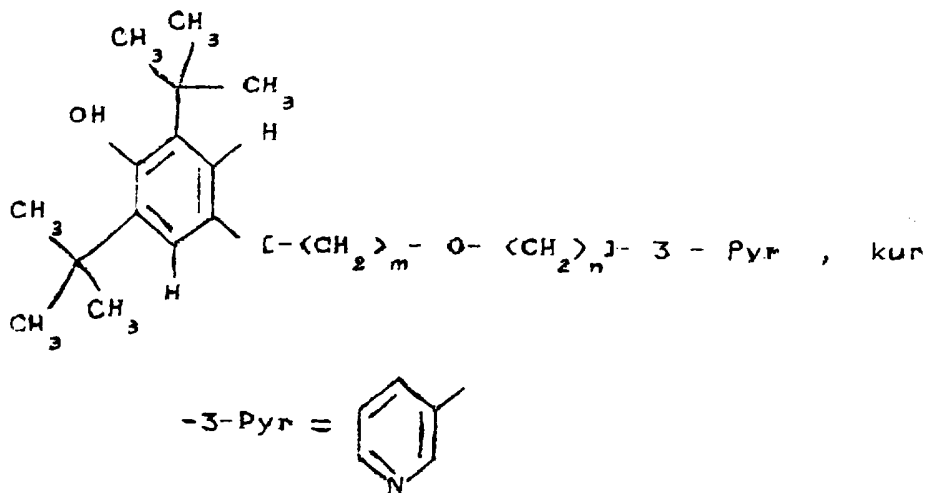
ir

- efektyvūs, sumažinant lygiųjų raumenų ląstelių kraujagyslių sienelėse vešėjimą.

Šio išradimo tikslas yra pateikti naujus, efektyvesnius hipolipideminius ir antiaterosklerozinius junginius, jų farmacines kompozicijas, tinkamas hiperlipidemijos ir kartu aterosklerozės gydymui. Tolesnis šio išradimo tikslas yra pateikti tokius naujus junginius, mišinius ir metodą, kurie tenkina aukščiau paminėtus teorinius reikalavimus. Papildomi tikslai taps aiškūs toliau, ir dar kiti išradimo tikslai bus aiškūs įgudusiam šioje srityje.

Šis išradimas apima tokius toliau pateiktus aspektus, *inter alia*, po vieną arba mišinyje:

- 15 - junginį, parinktą iš tų BHT omega-piridilo eterio junginių pagal formulę



kurioje

$$m = 1, 3$$

20

$$\text{kai } m = 1, \Sigma = 6-9$$

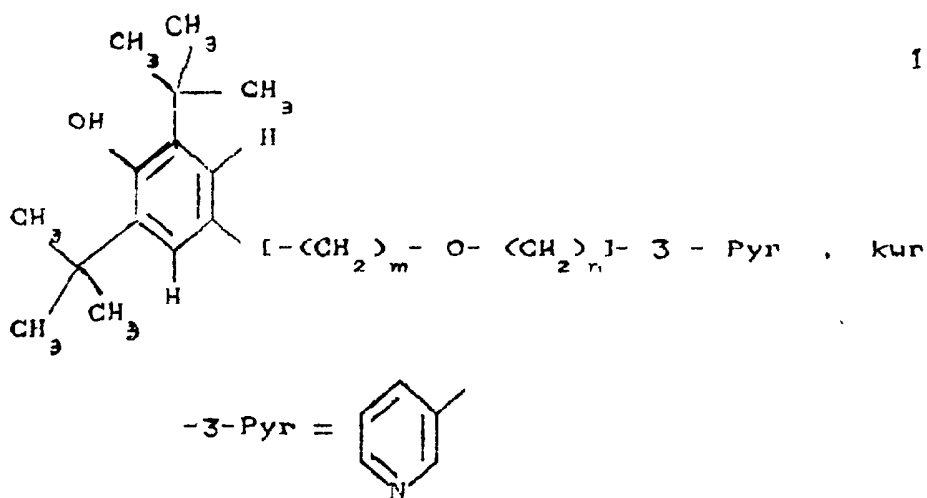
$$\text{kai } m = 3, \Sigma = 5-11$$

25

$$\text{Suma } (\Sigma) = [m+n+1 \text{ (deguoniui)}],$$

kurioje jungtis tarp $(CH_2)_n$ dalies, artimiausiai gretimos piridino žiedui, dviejų anglies atomų yra vienguba, dviguba arba triguba jungtis, jo farmaciškai
 5 priimtinas rūgščių prisijungimo druskas, farmacinės kompozicijas, naudingas kovojant su hiperlipidemija ir ateroskleroze, sudaryta iš tokio junginio kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu arba skiedikliu.

10 Šio išradimo junginys skirtas BHT (butilinto hidroksitolueno) darinio eteriams ir omega-piridilalkil-, -alkenil- arba -alkinil-alkoholiui, kaip aktyviam hipolipideminiam ir antiateroskleroziniam junginiui. Tiksliau, jis skirtas eterio junginiui, aprašytam
 15 formule



kurioje

$$m = 1, 3$$

20 kai $m = 1, \Sigma = 6-9$

 kai $m = 3, \Sigma = 5-11$

$$\text{Suma } (\Sigma) = [m+n+1 \text{ (deguoniui)}],$$

kur $(CH_2)_n$ gali turėti savyje dvigubą jungtį arba trigubą jungtį, konjuguotą su piridino žiedo 3 padėtis, t.y. jungtis tarp $(CH_2)_n$ dalies, artimiausios piridino žiedui, dviejų anglies atomų gali būti vienguba, dviguba arba triguba jungtis, ir jo farmaciškai priimtinioms rūgščių prisijungimo druskoms, taip pat farmacinei kompozicijai, turinčiai savyje išradimo junginį kaip aktyvią komponentę, kurie abu naudingi kaip antilipideminiai ir antiateroskleroziniai agentai.

a) Nikotino rūgšties dinamika

Nikotino rūgšties, gautos iš tirtų junginių, dinamika tiriama žiurkėje. Viena testo junginio dozė (0.2 mmol/kg) įvesta į tuščią skrandį normaliai lipideminėms žiurkėms per zondą. Po 240 ir 360 minučių paimti kraujo pavyzdžiai ir nikotino rūgšties koncentracija serume nustatyta panaudojant GC/MS metodą (n = 5 žiurkės per laiką).

Duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė: Nikotino rūgšties koncentracija (mg/l) apjungtuose serumo pavyzdžiuose po vieno vaistų panaudojimo

5 **Nikotino rūgštis**

Testuojamas junginys	Laikas 240'	Laikas 360'
3/156	4.8	5.0
3/161	0.2	0.2
3/187	0.58	0.23
3/192	0.54	0.85
3/179	0.21	0.15
3/188	0.17	0.18
3/124	0.67	0.61
3/190	0.18	0.13
3/191	0.47	0.44
3/181	0.23	0.12

b) Lipidų mažinimo savybių įrodymas

10 Junginių pagal šį išradimą lipidų mažinimo savybės buvo tiriamos žiurkės modelyje. Šiame modelyje viena testuojamo junginio dozė (0.2 mmol/kg) buvo įvesta į tuščią skrandį per burną. Po 240 ir 360 minučių po įvedimo paimti kraujo pavyzdžiai, ir trigliceridų
 15 koncentracijos vertinamos standartiniu metodu (pvz., GPO-PAP metodas, E. Merck sistema, Darmstadt, Vokietija) (n = 5 žiurkės per matavimo laiką).

2-oje lentelėje vidutiniai pokyčiai pateikti procentais, palyginus su tirpiklio (kremoformas, 30% distiliuotame vandenyje) kontrole.
 20

2 lentelė: Triglicerido koncentracijų vidutiniai pokyčiai (Δ vid. sumažėjimas) procentais po 240 ir 360 minučių po vienkartinio pavartojimo, palyginus su kontroliniu eksperimentu.

5

Trigliceridai

Testuojamas junginys	Laikas 240'	Laikas 360'
3/161	60	67
3/187	65	55
3/192	44	53
3/179	57	70
3/188	53	40
3/124	73	76
3/190	56	28
3/191	37	32
3/181	57	57
Kontrolė	0	0

c) Antioksidantinių savybių įrodymas

10

Junginiui pagal šį išradimą antioksidantinės savybės buvo tiriamos *in vitro* testuose. Šiuose testuose medžiaga inkubuojama su substratu, kuri reikėjo oksiduoti (sintetinis trigliceridas su neprisotintomis riebiosiomis rūgštimis, t.y. trilinoleninas arba žmogaus MTL). Po inkubacijos periodo oksidacijos laipsnis nustatytas panaudojant taip vadinamą tiobarbitūro rūgšties (TBR) prabą. TBR reaguoja su malondialdehidu (MDA), kuris yra vienas iš esminių oksidacijos produktų. Reakcijos produktas nustatytas fotometriškai.

15

20

c1) Trilinolenino bandymas

400 ml trilinolenino inkubuota 3 valandas 37°C temperatūroje su 2 ml HAM F 10 terpe su tirpikliu (pvz., etanolis, 0.5% galutinė koncentracija) arba testuojama medžiaga (koncentracija) 5×10^{-5} M) (oksidacija pasiekia-
ma be specialių katalizatorių).

Visa su TBR reaguojanti medžiaga nustatyta 1 ml inkubato, pridėdant 1.5 ml 0.67% TBR tirpalo į 0.05 N NaOH ir 1.5 ml į 20% trichloracto rūgšties tirpalą. Mišinys reagavo 60 minučių verdančio vandens vonioje. Atšaldžius išmatuota absorbcija nustatyta ties 532 nm.

Testuojamas junginys buvo tikrinamas tris kartus.

c2) MTL bandymas

MTL ($d=1.019 - 1.063$) gauta iš žmogaus plazmos ultracentrifugavimu, pridėjus EDTA.

100 µg MTL buvo inkubuota su 0.5 ml HAM F 10 terpe 24 valandas 37°C temperatūroje su tirpikliu (būtent, etanolis, 0.5% galutinė koncentracija) arba testuojama medžiaga (koncentracija: 5×10^{-5} M), esant 10 µM Cu^{2+} .

Visa su TBR reaguojanti medžiaga nustatyta pagal trilinolenino bandymą.

Testuojamas junginys buvo tiriamas 3 kartus.

Lentelės 3a (trilinolenino bandymas) ir 3b (MTL bandymas) pateikia vidutinius pokyčius procentais, lyginant su tirpiklio kontrole.

5 **3 lentelė:** TBR-reaktyvios medžiagos koncentracijos vidutinis pokytis (Δ vid. sumažėjimas) procentais po 3 valandų (a: trilinolenino bandymas) ir 24 valandų (b: MTL bandymas) inkubacijos, lyginant su kontroliniu eksperimentu.

Testuojamas junginys	a) Trilinolenino bandymas %	b) MTL bandymas %
3/161	58	79
3/187	71	82
3/192	74	86
3/179	79	73
3/188	66	71
3/124	76	90
3/190	72	89
3/191	76	86
3/181	76	76
Kontrolė	0	0

d) Endotelinės apsaugos prieš citotoksinius oksiduotų MTL poveikius įrodymas

10

Žmogaus baminės venos endotelinės ląstelės buvo izoliuotos po kraujagyslės apdorojimo kolagenaze ir kultivuojamos.

15

Bandymui ląstelės paskleistos 50,000 į lėkštelę tankumu ir kultivuojamos 4 dienas su Ham's F 12/DMEM terpe (santykis: 4:1), pridėjus 15% embrioninio veršiuko serumo, 5% arklio serumo ir 10 mg/ml ECGF heparino.

20

Po 4 dienų ląstelės perplautos terpe be serumo ir panaudotos citotoksiniame bandyme.

Šiam bandymui ląstelės inkubuotos 24 valandas 37°C temperatūroje 1 ml Ham's F 10 terpės (+ECGF heparinas) su MTL (200 µg/ml). Per šį laiką arba tirpiklis, 5 būtent, etanolis, 0,5% galutinė koncentracija (1 kontrolinis preparatas), arba testuojama medžiaga (2×10^{-5} M) kartu inkubuojama. Lygiagrečiai vienas mėginys inkubuotas be MTL, be jokios kitos medžiagos ir su tirpikliu (0.5% etanolio), kad būtų įvertintas 10 maksimalus vešėjimo greitis (2 kontrolinis preparatas).

Po 24 valandų susidariusi su TBR sureagavusi medžiaga nustatyta terpėje arba buvo suskaičiuotos ląstelės.

15 Testuojamas junginys buvo tirtas 3 kartus.

4a lentelė rodo vidutinius pokyčius procentais, palyginus su būdingu 1 kontroliniu mėginiu.

20 4b lentelė rodo ląstelių skaičių procentais, palyginus su būdingu 2 kontroliniu mėginiu.

• **4a lentelė:** TBR-reaktyvios medžiagos koncentracijos vidutinis pokytis (Δ vid. sumažėjimas) procentais po 25 endotelinių ląstelių inkubacijos 24 valandas su MTL, palyginus su būdingu 1 kontroliniu mėginiu.

4b lentelė: Vidutinis ląstelių skaičius procentais po 24 valandų inkubacijos su MTL, palyginus su 2 būdingu kontroliniu mėginiu.

Testuojamas junginys	a) TBR-reaktyvi medžiaga	b) Endotelinių ląstelių skaičius %
3/187	53	80
3/192	47	79
3/161	64	107
3/181	65	122
3/179	43	76
3/188	54	79
3/124	57	118
3/190	36	65
3/191	33	63
Kontrolė	0	100

5

e) Poveikio lygiųjų raumenų ląstelių augimo stabdymui įrodymas in vitro.

Lygiųjų raumenų ląstelės, gautos po izoliacijos iš balionu kateterizuotų žiurkių aortos, buvo kultivuojamos DMEM pridėjus 10% embrioninio veršiuko serumo ir pajungtos pasažams.

Bandymui buvo inokuliuota 10000 vieno pasažo ląstelių/indui ir inkubuota 3 dienas su tirpikliu (būtent, DMSO, 0,5% galutinė koncentracija) arba testuojamu junginiu (5×10^{-5} M) 4 valandos po inokuliacijos. Po 3 dienų ląstelės buvo suskaičiuotos. 6 mėginiai buvo patikrinti testuojamam junginiui.

20

5 lentelė rodo vidutinius pokyčius procentais, palyginus su tirpiklio kontrole.

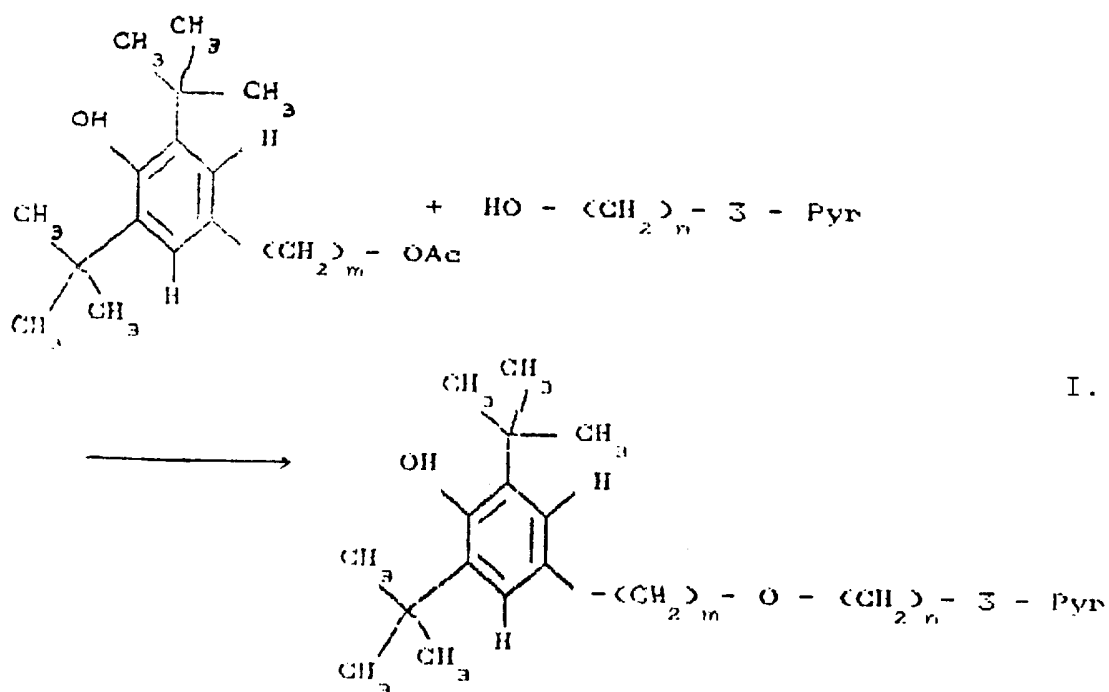
5 **5 lentelė:** Lygiojo kraujagyslės raumens ląstelių skaičiaus vidutinis pokytis (Δ vid. sumažėjimas) procentais po inkubacijos su testuojama medžiaga 3 dienas, palyginus su tirpikliu paveiktu kontroliniu mėginiu.

Testuojamas junginys	Ląstelių skaičius %
3/161	98
3/187	93
3/192	95
3/179	55
3/188	63
3/124	71
3/190	91
3/191	79
3/181	81

10

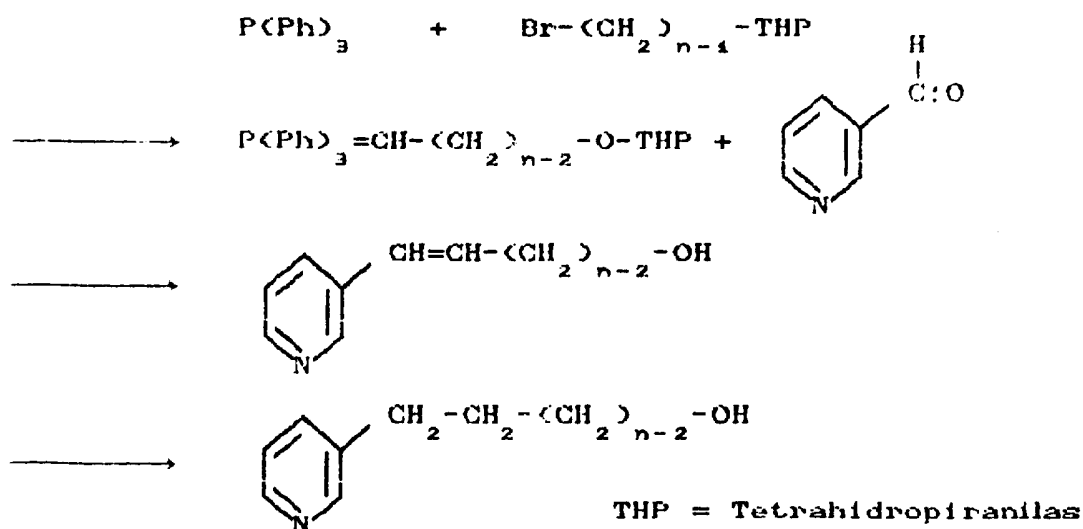
IŠRADIMO JUNGINIŲ SINTEZĖ

15 Šio išradimo junginių paruošimas yra atliekamas, pradedant omega-piridilalkil-, alkenil- arba alkinil-alkoholiu, kuris yra paveikiamas 3,5-di-tret.-butil-4-hidroksi-benzilo alkoholio acetatu.

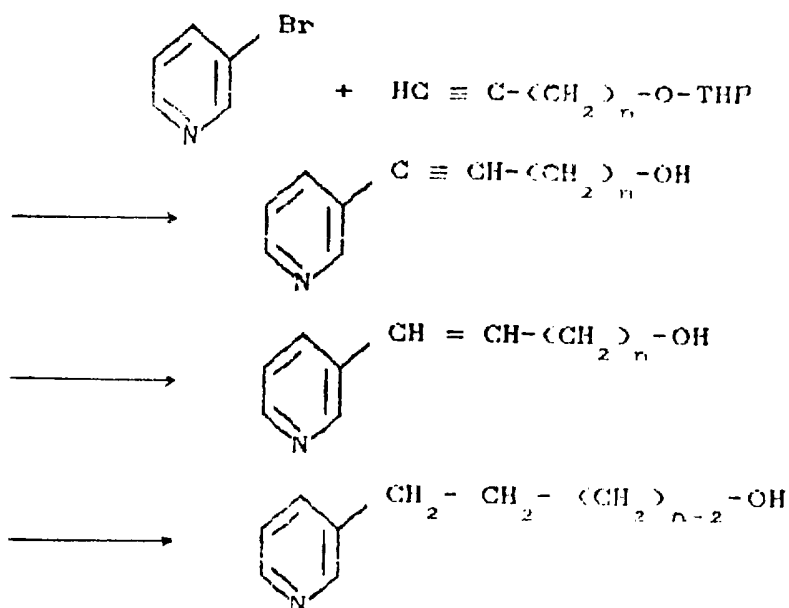


kur tolimesnės detalės ir reikšmės yra tokios, kaip apibrėžtos anksčiau.

- 5 w-piridil-alkil-alkoholis gaunamas Witting reakcijoje, iš piridil-3-aldehido ir fosfonio druskos, susintetintos iš atitinkamo halogenoalkilalkoholio. Gautas neprisotintas w-piridil-alkil-alkoholis yra iš karto arba po hidrinimo paverčiamas į išradimo eterį.



Alternatyviai pradinis ω -piridil-alkil-alkoholis gali būti paruoštas, reaguojant 3-bromopiridinui ir atitinkamam omega-alkinil alkoholiui. Gautas ω -piridil-alkinil-alkoholis yra verčiamas iš karto (arba po hidrinimo) iki ω -piridil-alkenil- arba ω -piridil-alkil-alkoholio) į išradimo I formulės junginį.



Į išradimą taip pat įeina aukščiau užrašytų junginių farmaciškai priimtinos rūgščių prisijungimo druskos.

10 Į I formulės junginius įeina konkrečiai tokie junginiai:

1. 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis (Mrz 3/161)

15

2. 2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolis (Mrz 3/187)

20

3. 2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil] fenolis (Mrz 3/192)

4. (Z)-2,6-Di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-
oksaokt-7-enil] fenolis (Mrz 3/181)
- 5 5. 2,6-Di-tret-butil-4-[9-(3-piridil)-2-
oksanonil] fenolis (Mrz 3/188)
6. 2,6-Di-tret-butil-4-[5-(3-piridil)-4-
oksapentil] fenolis (Mrz 3/124)
- 10 7. 2,6-Di-tret-butil-4-[7-(3-piridil)-4-
oksaheptil] fenolis (Mrz 3/190)
8. 2,6-Di-tret-butil-4-[9-(3-piridil)-4-
oksanonil] fenolis (Mrz 3/191)
- 15 9. 2,6-Di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-
inil] fenolis (Mrz 3/179), iš kurių geriau yra 2,6-
Di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis
ir 2,6-Di-tret-butil-4-[5-(3-piridil)-4-
20 oksapentil] fenolis.

Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja šio išradimo junginių paruošimą, bet jais išradimas neapribojamas.

25 1 PAVYZDYS

2,6-Di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolio sintezė

30 1 stadija

3,5-Di-tret-butil-4-hidroksibenzil] acetatas

102.1 g (1 mol) acto anhidrido lėtai dedama į maišomą
35 118 g (0.5 mol) 3,5-di-tret-butil-4-hidroksibenzil-
alkoholio tirpalą 90-tyje ml piridino 0°C tempera-
tūroje. Po 15 minučių šaldanti vonia pašalinama, ir

tirpalas papildomai dvi valandas reaguoja aplinkos temperatūroje. Tada reakcijos mišinys išpilamas, smarkiai maišant, į ledinį vandenį. Po 15 minučių nusodintas produktas surenkamas filtruojant, perplau-
5 namas vandeniu, išdžiovinamas ir perkristalinamas iš heksanų, gaunant 110 g (80%) 3,5-di-tret-butyl-4-hidroksibenzilacetato kaip gelsvos kristalinės kietos medžiagos, lyd.t. 108°C

10 ($C_{17}H_{26}O_3$; molekulinis svoris (M.sv.) 278.2)

Rf: 0.57 (SiO_2 60; n-heksanas/dietilo eteris 3:1)

2 stadija

15

6-(3-Piridil)heksanolis

45 ml (0.47 mol) 3-bromopiridino ir 52 g (0.53 mol) 5-heksin-1-olio tirpalas 150 ml trietilamino ir 500 ml
20 dichlormetano yra degazuojamas 15 minučių su argonu, ir pridama 3 g (4.3 mol) bis(trifenilfosfino)paladžio (II) chlorido ir 450 mg vario jodido. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas. Atšaldytas reakcijos mišinys atskiedžiamas 1 litru dichlormetano ir
25 perplaunamas vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas (K_2CO_3), koncentruojamas ir distiliuojamas (vir. t. 120-130°C/0.05 mbar), kad duotų 63 g 6-(3-piridil)heks-5-inolio kaip geltono aliejaus, kuris yra ištirpinamas 300 ml izopropanolio ir hidrinamas 16 valandų virš 6 g
30 10% Pd/C Parr hidrinimo aparate. Nevalytas produktas sukonzentruojamas distiliuojant (vir. t. 120-130°C/0.05 mbar) ir duoda 61.8 g (65%) 6-(3-piridil)heksanolio kaip vos vos geltono klampaus skysčio.

35 ($C_{11}H_{17}NO$; M.sv. 179.3)

3 stadija

2,6-Di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis

- 5 1.53 g (5.5 mmol) 3,5-di-tret-butil-4-hidroksibenzil-acetato, 895 mg (5 mmol) 6-(3-piridil)heksanolio ir 30 mg tetrakis(trifenilfosfino)paladžio (0) tirpalas 60 ml degazifikuoto, sauso acetonitrilo yra maišomas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 5 dienas.
- 10 Tirpiklis išgarinamas, likutis paskirstomas tarp eterio ir prisotinto bikarbonato vandeninio tirpalo ir išdžiovinas ekstraktas atskiriamas silikagelio kolonėlės chromatografija, prieš tai sukonzentravus 2,6-di-tret-butil-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolio
- 15 produkcija sudaro 59% gelsvo klampaus aliejaus, lėtai besikristalinančio, lyd.t. 63°C.

($C_{26}H_{39}NO_2$; M.sv. 397.6)

- 20 Rf: 0.6 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:1)

2 PAVYZDYS

- 25 2,6-Di-tret-butil-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolio sintezė

1 stadija

- 30 2, (3-Bromopropiloksi)tetrahidropiranas

- I 35 g (0.251 mol) 3-bromopropanolio ir 1 g p-toluen-sulfo rūgšties tirpalą 500 ml dietileterio pridedami 32.5 ml (0.357 mol) 3,4-dihidro-2H-pirano lašinant ir šaldant lediniu vandeniu, ir tirpalas maišomas
- 35 2 valandas kambario temperatūroje. Mišinys neutralizuojamas su prisotintu vandeniniu bikarbonato tirpalu, išplaunamas su sūrymu ir koncentruojamas po išdžio-

vinimo, duodamas 56 g 2-(3-bromopropiloksi)tetrahidropirano praktiškai su kiekybine išeiga kaip klampų skystį, kuris gali būti naudojamas be valymo ($C_8H_{15}BrO_2$; M. sv. 223.1)

5

Rf: 0.9 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 1:1)

2 stadija

10 3-(Tetrahidropiranoloksi)propiltrifenilfosfoniobromidas

66.5 g (0.298 mol) 2-(3-bromopropiloksi)tetrahidropirano yra virinama su grįžtamu šaldytuvu kartu su 82 g
15 (0.312 mol) trifenilfosfino ir 1 g tetrabutilamonio jodido 500 ml acetonitrilo 24 valandas. Išgarinus tirpiklį, likutis sutrinamas kelis kartus su verdančiu dietileteriu. Gaunama 144 g (100%) 3-tetrahidropiranoloksi)propiltrifenilfosfonio bromido kaip nelakaus
20 aliejaus.

($C_{26}H_{30}BrNO_2P$; M. sv. 485.4)

3 stadija

25

2-[4-(3-Piridil)but-3-enoksi]tetrahidropiranas

I 33.6 ml (0.24 mol) diizopropilamino tirpalą 300-tuose ml sauso tetrahidrofurano pridedama 149 ml (0.244 mol;
30 15% tirpalo heksanuose) butillicio lašinant azoto atmosferoje 78°C temperatūroje. Pamaišius papildomas 15 minučių, į mišinį lėtai pridedama 115 g (0.237 mol) 3-(tetrahidropiranoloksi)propiltrifenilfosfonio bromido, ištirpinto 400 ml sauso tetrahidrofurano, paskui po
35 30 minučių pridedama 19 ml (0.199 mol) šviežiai distiliuoto piridino-3-aldehido. Tada reakcijos mišinys maišomas 3 valandas -78°C temperatūroje, vėliau

reakcija vyksta aplinkos temperatūroje papildomas
16 valandų. Po įprasto išbaigimo, chromatografiškai
išskirsčius nevalytą produktą, gauna 87 g 2-[4-(3-
piridil)but-3-enoksi] tetrahidropirano kaip klampų
5 skystį.

($C_{14}H_{19}NO_2$; M.sv. 233.3)

Rf: 0.2 (SiO_2 60; n-heksanas/dietilo eteris 1:1)
10

4 stadija

4-(3-Piridil)butanolis

15 10 g (43 mol) 2-[4-(3-piridil)but-3-enoksi] tetrahidro-
pirano tirpalas 200 ml metanolio/vandens 1:1
(tūr./tūr.) yra rūgštinamas 2N druskos rūgštimi ir
hidrinamas 16 valandų virš 2 g 10% Pd/C. Po filtracijos
tirpiklis pašalinamas, likutis neutralizuojamas prisotintu
20 bikarbonato vandeniniu tirpalu, ir produktas
ekstrahuojamas keliomis eterio porcijomis. Nevalyto
produkto išvalymas silikagelio chromatografija duoda
15.7 g (87%) 4-(3-piridil)butanolio kaip bespalvio
klampaus aliejaus.

25

($C_9H_{13}NO$; F.sv. 151.2)

Rf: 0.2 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 1:1)

30 5 stadija

2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolis
pagal 1 pavyzdžio 3 stadiją.

35 2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolis
gaunamas kaip gintarinis aliejus 62% išeiga galutinė
eterifikacijos stadijai ($C_{24}H_{35}NO_2$; M.sv. 369.6)

Rf: 0.42 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:2)

3 PAVYZDYS

5

2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil] fenolio sintezė pagal 1 pavyzdžio 2 stadiją (pradedant 4-pentil-1-oliu; E.R.H. Jones et al., Org. Synthesis Coll.Vol. 4, 755 (1963) ir 3 stadija, buvo gautas 2,6-
10 di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil]fenolis kaip sunkus geltonas sirupas 59% išeiga galutiniame eterifikacijos žingsnyje.

($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$; M.sv. 383.6)

15

Rf: 0.49 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:2)

4 PAVYZDYS

20 (Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-enil] fenolio sintezė

1 stadija

25 (Z)-6-(3-piridil)heks-5-enolis

45 ml (0.47 mol) 3-bromopiridino ir 52 g (0.53 mol) 5-heksin-1-olio tirpalas 150 ml trietilamino ir 500 ml dichlormetano yra degazuojamas 15 minučių su argonu, ir
30 pridedami 3 g (4.3 mmol) bis(trifenilfosfino)paladžio (II)chlorido ir 450 g vario jodido. Mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas. Atšaldytas reakcijos mišinys atskiedžiamas 1 l dichlormetano ir išplaunamas su vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas (K_2CO_3),
35 koncentruojamas ir distiliuojamas (vir.t. 120-130°C/0.05 mbar), kad duotų 63 g 6-(3-piridil)heks-5-inolio kaip geltono aliejaus, kuris ištirpinamas 500 ml

etilo acetato ir, pridėjus 15 ml chinolino, hidrinamas 5 valandas virš 6 g Lindlar katalizatoriaus (Pb-užnuodyto Pd katalizatoriaus) Parr hidrinimo aparate. Nevalytas produktas distiliuojamas (vir.t. 120-130°C/0.05 mbar), duodamas 61 g (73%) (Z)-6-(3-piridil)heks-5-enolio kaip bespalvio klampaus skysčio.

(C₁₁H₁₅NO; M.sv. 177.3)

10 Rf: 0.21 (SiO₂ 60; CH₂Cl₂/MeOH 97:3)

2 stadija

(Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-enil]fenolis pagal 1 pavyzdžio 3 stadiją, panaudojant (Z)-6-(3-piridil)heks-5-enolį kaip alkoholio komponentę eterifikacijos reakcijoje. (Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-enil]fenolio išėiga sudaro iki 49%; gelsvas klampus aliejus, lėtai kristalinas, lyd.t. 44°C. (C₂₆H₃₉NO₂; M.sv. 397.6)

Rf: 0.4 (SiO₂ 60; n-heksanas/etilo acetatas 2:1)

5 PAVYZDYS

25

2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-2-oksanonil]fenolio sintezė

Pradinė medžiaga 7-(3-piridil)heptanolis buvo paruošta Witting metodu iš 6-bromoheksanolio ir nikotino aldehido, analogiškai 2 pavyzdžio 1-4 stadijoms. Panaši į 1 pavyzdžio 3 žingsnio eterifikacija davė 2,6-di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-2-oksanonil]fenolį (43%) - gintaro spalvos klampų skystį.

35

(C₂₇H₄₁NO₂; M.sv. 411.6)

Rf: 0.48 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:2)

6 PAVYZDYS

5 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolis

1 stadija

3-(3,5-Di-tret-butyl)-4-hidroksifenil)propanolis

10

57.76 g (0.2 mol; 70% tirp. toluene) natrio bis(2-metoksietoksi)aluminio hidrido tirpalas 100-te ml sauso tolueno yra paruošiamas 1 l trikaklėje kolboje su mechaniniu maišikliu, kondensatorių įrengus su azoto

15

įleidimu ir 500 slėgį išlyginančiu lašančiu piltuvėliu. Mišinys maišomas šaldant ledo vonioje ir laikomas azoto atmosferoje, kol lėtai per 30 min. pridedami 29.24 g (0.1 mol) metil 3-(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksifenil) propionato (Ionox 520; Shell Chemie GmbH) tirpalo

20

300 ml sauso tolueno. Maišymas tęsiamas po pridėjimo 30 minučių aplinkos temperatūroje, po to 80 minučių virinama su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldytas reakcijos mišinys, kuris turi nusodintas klampias stiklines nuosėdas, atsargiai užpilamos 1 l 3M druskos rūgšties.

25

Po įprasto apdorojimo aliejingas nevalytas produktas distiliuojamas 145-150°C temperatūroje (1 Torr) ir duoda 25.7 g (97%) 3-(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksifenil) propanolio kaip bespalvės kietos medžiagos, lyd.t. 69-70°C, perkristalinus iš n-heksano.

30

($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$; M.sv. 264.4)

Rf: 0.49 (SiO_2 60; Tol/i-PrOH 9:1)

35

2 stadija

3-(3,5-Di-tret-butyl-4-hidroksifenil)-1-(tetrahidropiran-2-iloksi) propanas.

5 Ledu šaldomas ir maišomas 31.06 g (0.117 mol) 3-(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksifenil)propanolio ir 500 mg piridino p-toluensulfonato (PPTS) tirpalas 120 ml sauso dichlormetano yra per 15 minučių lašinant paveikiamas 11.91 g (0.142 mol) 3,4-dihidro-3H-piranu ir, toliau atšaldžius 60 minučių šaldymo vonioje, paliekamas 10 reaguoti kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys perplaunamas prisotintu bikarbonato vandeniniu tirpalu ir sūrymu, išdžiovinamas virš Na_2SO_4 ir koncentruojamas *in vacuo*, paliekant 40.74 g (prakt. 100%) 3-(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksi-fenil)-1- 15 tetrahidropiran-2-iloksi) propano kaip geltono aliejaus, kuris panaudojamas be tolesnio valymo.

($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$; M.sv. 348.5)

20 Rf: 0.57 (SiO_2 60; Tol/i-PrOH 9:1)

3 stadija

25 3-(4-Acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)-1-(tetrahidropiran-2-iloksi)propanas

30 Smarkiai maišomas 40.74 g (0.117 mol) 3-(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksifenil)-1-(tetrahidropiran-2-iloksi)propano ir 5.85 g (16.7 mmol) tetrabutylamonio hidrosulfato mišinys 250 ml dichlormetano ir 250 ml 50% vandeninio natrio hidroksido yra paveikiamas 0°C temperatūroje, lašinant 14.32 g (0.140 mol) acto anhidrido, ištirpinto 100 ml dichlormetano, azoto atmosferoje. Kai pridėjimas baigtas, mišinys reaguoja 35 dar 4 valandas aplinkos temperatūroje. Atlikus įprastą išbaigimą, gaunami 42.69 g (93%) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)-1-(tetrahidropiran-2-iloksi) propano

kaip rudo klampaus skysčio, kuris panaudojamas kitoje deblokavimo stadijoje be tolesnio gryninimo.

(C₂₄H₃₈O₄; M.sv. 390.6)

5

Rf: 0.52 (SiO₂ 60; Tol/i-PrOH 9:1)

4 stadija

10 3-(4-Acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)-propanolis

14.6 g (37.38 mmol) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)-1-(tetrahidropiran-2-iloksi) propano tirpalas 80 ml bevandenio metanolio maišomas kartu su 1 g 15 amberlyst 15 (H⁺-forma) dvi valandas 45⁰C temperatūroje ir laikomas kambario temperatūroje per naktį. Atskiedus suspensiją 100 ml metanolio, katalizatorius pašalinamas filtruojant, ir filtratas išgarinamas sumažintame slėgyje, paliekant 11.53 g nevalyto produkto, kuris 20 išvalomas chromatografijos būdu ant silikagelio su H/AcOEt 3:1 kaip eliuentu. 6.96 (61%) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)propanolio išskiriama iš produkta turinčių frakcijų kaip blyškiai gelsvas aliejus, kuris palaipsniui stovėdamas kristalinasi, 25 lyd.t. 93-95⁰C.

(C₁₉H₃₀O₃; M.sv. 306.4)

Rf: 0.47 (SiO₂ 60; Tol/i-PrOH 9:1)

30

5 stadija

2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolis

35 19.74 g (64.62 mmol) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)propanolio, 12.69 g (77.3 mmol) 3-pikolilchlorido hidrochlorido ir 5 g tetrabutylamonio hidrosulfato

tirpalas 250 ml tolueno paveikiamas 250 ml 50% vandeninio natrio hidroksido, smarkiai maišant (>400 aps/min.) azoto atmosferoje šaldant ledo vonioje. Tamsaus reakcijos mišinio maišymas tęsiamas dar 5 valandas kambario temperatūroje. Po įprasto apdorojimo nevalytas produktas (26.2 g) valomas ant silikagelio impulsinės chromatografijos būdu su AcOEt/H 2:1 kaip eliuentu, gaunant 16.9 g (66%) 2,6-di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil]-fenil acetato kaip bespalvio aliejaus, kuris ištirpinamas 100 ml sauso tetrahidrofurano ir sudedamas lašinant -78°C temperatūroje (acetonas/sausas ledas), esant inertiškoms sąlygoms, į maišomą 1.77 g (46.76 mmol) ličio aliuminio hidrido suspensiją 100 ml bevandenio tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys maišomas per naktį palaipsniui šylančioje šaldymo vonioje, laikomas 2 valandas 40°C temperatūroje, užgesinamas smarkiai maišant ir šaldant iš išorės lediniu vandeniu, nuosekliai atsargiai sudedant 1.77 g vandens 1.77 g 15% vandeninio natrio hidroksido ir pabaigoje dar 5.31 g vandens. Po 1 valandos gauta suspensija atskiedžiama 200 ml THF, išdžiovinama su 20 g Na₂SO₄, ir aliuminio nuosėdos pašalinamos filtruojant per frituotą stiklinį piltuvėlį, tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje, kad duotų 12.9 g nevalyto 2,6-di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil]fenolio kaip geltonos kietos medžiagos, liekant 11.49 g (76% deblokavimo stadijai) gryno produkto, lyd.t. 105°C po perkristalinimo iš n-heksanoetilacetato.

(C₂₃H₃₃O₂; M.sv. 355.5)

Rf: 0.37 (SiO₂ 60; Tol/i-PrOH 9:1)

7 PAVYZDYS

2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksaheptil]fenolis

1 stadija

3-(4-Acetoksi-3,5-di-tret-butilfenil)-1-
5 (toziloksi)propanas

I 8.41 g (27.44 mmol) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butilfenil)propanolio (žr. 6 pavyzdžio 3-4 stadijas), ištirpintus 125 ml bevandenio piridino, pridedami
10 5.49 g (28.8 mmol) p-toluensulfonilo chlorido 0°C temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas 1.5 valandos šioje temperatūroje ir laikomas per naktį šaldytuve, apdorojamas ekstrahuojant įprastu būdu. Nevalytas 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butilfenil)-1-(toziloksi)propanas
15 valomas ant silikagelio impulsinės chromatografijos būdu su n-heksanu/AcOEt 4:1 kaip eliuentu, ir gaunami 8.28 g (66%) gryno tozilato kaip bespalvio klampaus skysčio.

20 ($C_{26}H_{36}SO_5$; M.sv. 460.6)

Rf: 0.42 (SiO_2 60; Tol/i-PrOH 9:1)

2 stadija

25

2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksaheptil] fenolis

3.66 g (26.68 mmol) 3-(3-piridil)propanolio tirpalas 30-tyje ml bevandenio THF ir 3.5 ml sauso HMPA yra
30 suleidžiama švirkštu į maišomą 2.56 g (60% aliejinga dispersija 53.33 mmol) NaH suspensiją 35 ml bevandenio THF inertinėje atmosferoje, 0°C temperatūroje, po to 2 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Natrio alkoholiato tirpalas vėl atšaldomas iki 0°C ir
35 pridedama 10.68 g (23.19 mmol) 3-(4-acetoksi-3,5-di-tret-butylfenil)-1-(toziloksi)propano, ištirpinto 35 ml bevandenio THF, po to virinama su grįžtamu šaldytuvu

2 valandas ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Po įprasto apdorojimo nevalytas produktas (9.88 g; rudas aliejus) yra išvalomas ant silikagelio impulsinės chromatografijos būdu, eliuuojant n-heksanu/etilo acetatu 3:1, ir gaunami 2.88 g (62%) 2,6-di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksahetil]fenolio kaip gintarinio aliejaus.

($C_{25}H_{37}NO_2$; M.sv. 383.6)

10

Rf: 0.44 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:2)

8 PAVYZDYS

15 2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil]fenolio sintezė

2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil]fenolis

20 5-(3-piridil)pentanolio (sintezė: žr. 1 pavyzdžio 2 stadiją, iš 4-pentil-1-olio (E.R.H. Jones et. al., Org. Synthesis Coll. 4, 755 (1963)), eterifikacija kaip aprašyta aukščiau (žr. 7 pavyzdį), davė 2,6-di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil]fenolį 57% išeiga, 25 kaip geslavą klampų aliejų.

($C_{27}H_{41}NO_2$; M.sv. 411.6)

Rf: 0.52 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 3:2)

30

9 PAVYZDYS

2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoct-7-inil]fenolis

35

Pagal 1 pavyzdžio 2 (be hidrinimo) ir 3 stadijas gaunamas 2,6-di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoct-

7-inill] fenolis kaip geltonas klampus aliejus 62% išeigoje galutinėje stadijoje ($C_{26}H_{35}NO_2$; M.sv. 393.6) Rf: 0.48 (SiO_2 60; n-heksanas/etilo acetatas 2:1).

- 5 Kaip rūgštys, tinkamos druskų sudarymui prijungiant rūgštį pagal įprastą procedūrą, gali būti paminėtos iš mineralinės serijos tokios rūgštys: druskos, vandenilio bromido, metanosulfo, izotioninė, sieros, fosforo, sulfamino rūgštys, o iš organinės serijos: acto, propiono, maleino, fumaro, vyno, citrinos, oksalo, 10 benzoinė rūgštys, paminėjus keletą. Rūgštys, kurioms reikia teikti pirmenybę, yra druskos, citrinos ir maleino rūgštys. Kitos farmaciškai priimtinos rūgščių prisijungimo druskos gali būti paruoštos, jeigu reikia, 15 ir vienos rūgšties druska gali būti pakeista į kitą, neutralizuojant vieną druską, pvz., hidrochloridą, ir vėl rūgštinant su skirtinga parinkta mineraline arba organine rūgštimi, kad gautume kitą farmaciškai priimtina rūgščių druską, kaip jau paaiškinta anksčiau 20 ir kaip priimta šioje srityje.

FARMACINĖS KOMPOZICIJOS

- Junginiai pagal šį išradimą gali būti perdirbti į 25 farmacinės kompozicijas, turinčias savyje be aktyvaus šio išradimo junginio dar farmaciškai priimtina nešiklį arba tirpiklį. Tokios kompozicijos gali būti paskirtos gyvam gyvuliui, ypač žmogui per burną arba parenteraliai. Pavyzdžiui, kieti preparatai arba 30 farmacinės kompozicijos paskyrimui per burną gali būti kapsulių, tablečių, miltelių arba granulių pavidalo. Tokiuose kietuose vaistiniuose preparatuose aktyvi medžiaga arba provaistas yra sumaišomi mažiausiai su vienu farmaciškai priimtinu skiedikliu arba nešikliu, 35 tokiu kaip nendrių cukrus, laktozė, krakmolas, talkas arba sintetinės ar natūralios dervos suriškiliu, tokiu kaip želatina, tepalu, tokiu kaip natrio stearatas

ir/arba dezintegratorius, toks kaip natrio bikarbonatas. Kad būtų nepertraukiamas atpalaidavimo poveikis, medžiaga, tokia kaip hidrokoloidas ar kitas polimeras, gali būti inkorporuota į farmacinę kompoziciją. Papildomos medžiagos, tokios kaip tepalas ar buferiai, gali būti pridėti, kaip yra priimta šioje srityje. Tabletės, piliulės arba granulės gali būti apvilktos, jei reikia. Skysčiai vartojimui per burną gali būti liposomos, emulsijos, tirpalai arba suspensijos, turinčios visuotinai naudojamus skiediklius, tokius kaip vanduo. Be to, tokie skysti farmaciniai mišiniai gali turėti savyje drėkinančių, emulguojančių, išsklaidančių ar apskritai paviršiaus aktyvių agentų, taip pat ir saldinančių, kvepiančių ar aromata suteikiančių medžiagų.

Tinkami preparatai parenteraliam taikymui gali būti, tarp kitų, sterilūs vandeniniai arba nevandeniniai tirpalai, suspensijos, liposomos arba emulsijos. Papildomos medžiagos, daugelis iš kurių jau žinomos tokiai farmacinio mišinio formai, gali būti panaudotos kaip farmaciškai priimtinas skiediklis arba nešiklis.

Priklausomai nuo numatomo taikymo formos ir gydymo trukmės, tikslus aktyvaus junginio dozavimas šio išradimo preparatuose gali keistis, ypač kaip atrodys tinkama slaugančiam gydytojui arba veterinarijos gydytojui. Šio išradimo aktyvūs agentai gali akivaizdžiai būti maišomi paskyrimui su kitais farmaciškai aktyviais agentais.

Šio išradimo mišiniuose aktyvaus agento arba agentų proporcijos kompozicijoje gali plačiai keistis, tik būtina, kad aktyvi išradimo komponentė arba jo provaistas išskirtų ar pateiktų efektyvų kiekį, t.y. tokį, kad tinkama efektyvi dozė būtų gaunama pastoviai su naudojama dozavimo forma. Akivaizdu, kad kelios

dozavimo formas, kaip ir keli individualūs aktyvūs junginiai, gali būti paskirti tuo pačiu laiku ar net toje pačioje farmacinėje kompozicijoje ar vaistiniame preparate.

5

Kaip anksčiau pažymėta, šio išradimo junginiai yra tinkami, ypač farmacinių kompozicijų arba jų vaistinių preparatų forma paskyrimui per burną arba parenteraliai, tikslų individualų dozavimą, kaip ir
10 dienos dozavimą konkrečiu kurso atveju, nustatant pagal gerai žinomus medicininius ir/arba veterinarinius principus, suderinus su gydančio gydytojo ar veterinarijos gydytojo nurodymais.

15

Be paskyrimo per burną ir parenteraliai gali būti taikomas rektalinis ir/arba intraveninis paskyrimas, dozavimui paprastai esant sumažintam, kai naudojamas parenteralus paskyrimas, nors paskyrimui per burną teikiama pirmenybė. Kiekis apytikriai 1-3 gramai per
20 dieną pasikartojančio dozavimo forma yra tinkamas. Platesnės ribos, apie 0.5-10 g/dienai, gali būti taikomos taip pat, atsižvelgiant į individualaus atvejo aplinkybes. Nors buvo rasta, kad 500 mg aktyvaus junginio yra ypač tinkami naudojimui tabletėmis,
25 individualus dozavimas gali svyruoti nuo 200-500 mg, ir 500 mg, pasiūlyti naudojimui tabletėmis, gali, žinoma, būti paskirti vartoti per burną, pvz., nuo 1 iki 3 kartų per dieną. Be sakymo aišku, kad daugiau kaip viena tabletė gali būti paskirta viena doze, kai
30 reikėtų gauti anksčiau pasiūlytus kasdieninio paskyrimo per burną kiekius nuo 1 iki 3 gramų per dieną.

35

Kaip jau pasakyta, šio išradimo junginys ar jo provaistas gali būti paskirti gyvam gyvuliui, įskaitant ir žmogų, vienu iš daugybės būdų, pvz., per burną kapsulėmis ir tabletėmis, parenteraliai sterilių skysčių arba suspensijų pavidalu, arba poodine

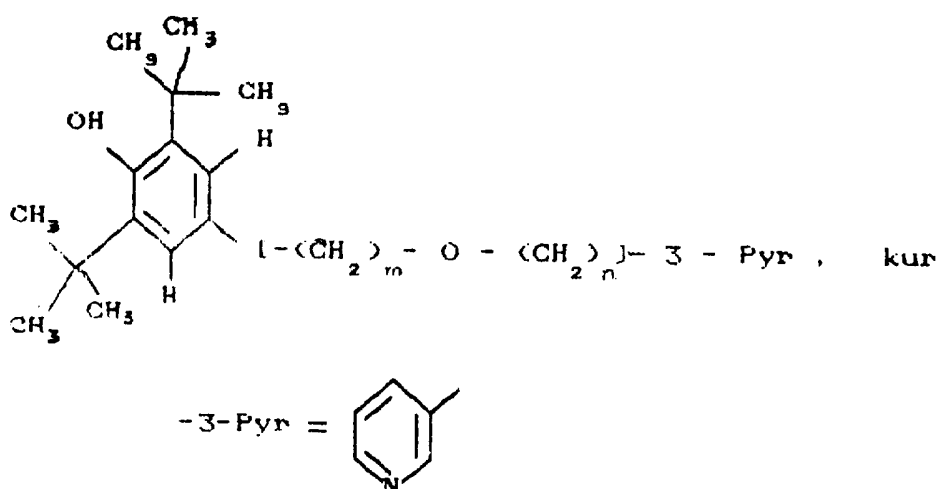
implantacija ir kai kuriais atvejais intraveniškai sterilių tirpalų pavidalu. Kiti aiškūs paskyrimo būdai yra per odą, poodinis, transbukalinis, į raumenis, intraperitonalinis, o konkretus paskyrimo būdas bus, kaip paprastai, paskirtas gydančio gydytojo ar veterinarijos gydytojo.

Tuo būdu matyti, kad šis išradimas pateikia naujus antilipideminius ir antiaterosklerozinius BHT omega-piridileterio junginius ir jų farmacines kompozicijas, skirtus kovai su hiperlipidemija ir kartu ateroskleroze, tuo kolektyviai pasiūlydamas ilgai laukta sprendimą anksčiau egzistavusiai problemai, nepakankamai išsprendžiamai iki šiol turėtais šios srities metodais.

Reikėtų suprasti, kad šis išradimas neapribojamas konkrečiais junginiais, kompozicijomis, metodais ar atskleistomis procedūromis, kadangi daugybė jų modifikacijų ir pakeitimų bus nedelsiant matoma įgudusiam srityje, su kuria šis išradimas susijęs, todėl šis išradimas turi būti suprantamas kaip apribotas tik pilna sritimi, kuri gali būti legaliai suderinta su pridedama išradimo apibrėžtimi.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, parinktas iš butilinto hidroksitolueno (BHT) omega-piridilo eterio junginių pagal formulę



5 kurioje

$$m = 1, 3;$$

$$\text{kai } m = 1, \Sigma = 6 - 9$$

10

$$\text{kai } m = 3, \Sigma = 5 - 11$$

$$\text{Suma } (\Sigma) = [m+n+1 \text{ (deguoniui)}],$$

15 kur jungtis tarp dviejų $(\text{CH}_2)_n$ dalies anglies atomų, artimiausiai gretima piridino žiedui, yra vienguba, dviguba arba triguba jungtis, ir jo farmaciškai priimtinos rūgščių prisijungimo druskos.

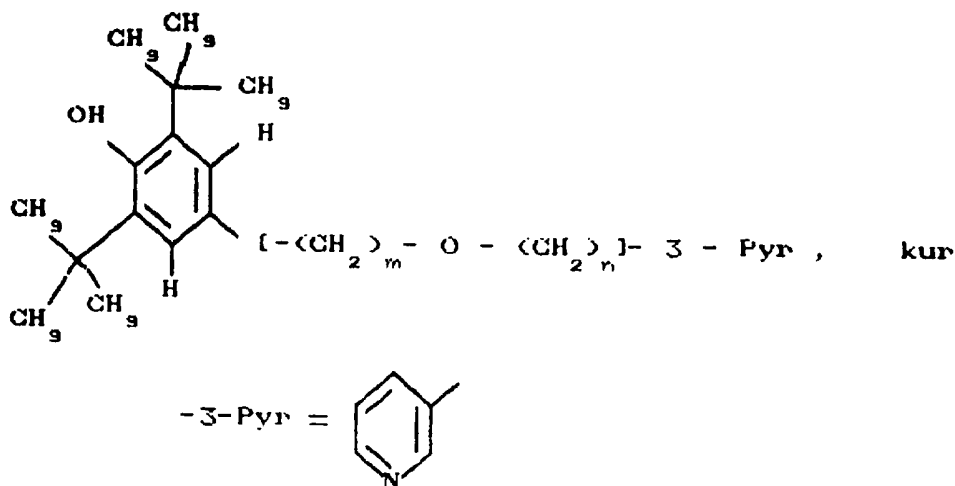
20 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį parenka iš grupės, susidedančios iš:

2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolio
(Mrz 3/161),

25

- 2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolio
(Mrz 3/187),
- 5 2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil] fenolio
(Mrz 3/192),
- (Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-enil] fenolio (Mrz 3/181),
- 10 2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-2-oksanonil] fenolio
(Mrz 3/188),
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolio
(Mrz 3/124),
- 15 2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksaheptil] fenolio
(Mrz 3/190),
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil] fenolio
(Mrz 3/191), ir
- 20 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-inil] fenolio (Mrz 3/179).
- 25 3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra
2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis.
- 30 4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra
2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolis.
- 35 5. Antilipideminė ir antisklerozinė farmacinė kompozicija,
susidedanti iš aktyvios komponentės ir

farmaciškai tinkamo nešiklio arba surišiklio, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvi komponentė yra
efektyvus antilipideminis ir antisklerozinis kiekis
junginio, parinkto iš BHT omega-piridilo eterio
5 junginių pagal formulę



kurioje

$$m = 1, 3;$$

10 kai $m = 1, \Sigma = 6 - 9$

kai $m = 3, \Sigma = 5 - 11$

$$\text{Suma } (\Sigma) = [m+n+1 \text{ (deguoniui)}],$$

15

kur jungtis tarp dviejų $(CH_2)_n$ dalies anglies atomų,
artimiausiai gretima piridino žiedui, yra vienguba,
dviguba arba triguba jungtis, ir jo farmaciškai
priimtinių rūgščių prisijungimo druskų.

20

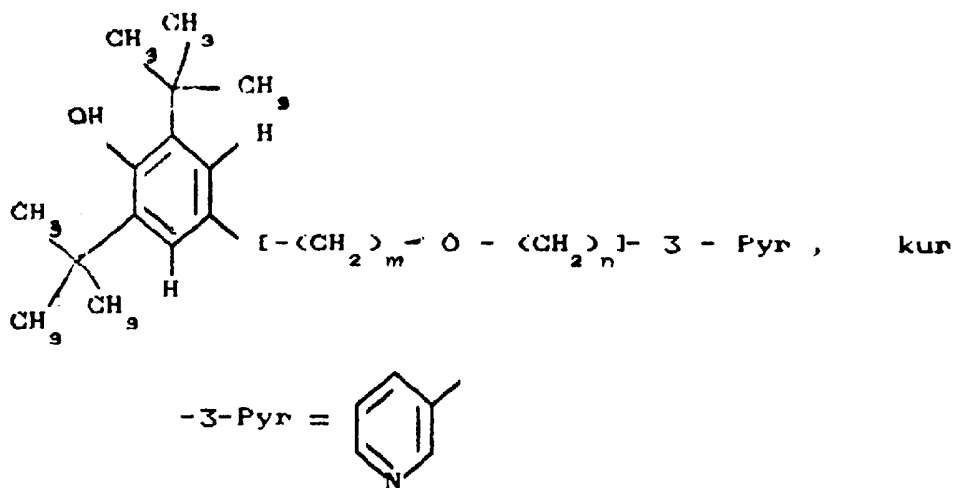
6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad aktyvi komponentė yra
parenkama iš grupės, susidedančios iš:

25

2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolio
(Mrz 3/161),

- 2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-2-oksaheksil] fenolio
(Mrz 3/187),
- 5 2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil] fenolio
(Mrz 3/192),
- (Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-
enil] fenolio (Mrz 3/181),
- 10 2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-2-oksanonil] fenolio
(Mrz 3/188),
- 15 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolio
(Mrz 3/124),
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksaheptil] fenolio
(Mrz 3/190),
- 20 2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil] fenolio
(Mrz 3/191), ir
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-
inil] fenolio (Mrz 3/179).
- 25
7. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad aktyvi komponentė yra
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis.
- 30
8. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad aktyvi komponentė yra
- 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-
oksapentil] fenolis.
- 35

9. Farmacinės kompozicijos, tinkamos kovai su lipidemija ir ateroskleroze gyvuose gyvuliuose, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo efektyvų antilipideminį ir antisklerozinį kiekį junginio, parinkto iš BHT omega-piridilo eterio junginių pagal formulę



kurioje

$$m = 1, 3;$$

10

$$\text{kai } m = 1, \Sigma = 6 - 9$$

$$\text{kai } m = 3, \Sigma = 5 - 11$$

15

$$\text{Suma } (\Sigma) = [m+n+1 \text{ (deguoniui)}],$$

kur jungtis tarp dviejų $(CH_2)_n$ dalies anglies atomų, artimiausiai gretima piridino žiedui, yra vienguba, dviguba arba triguba jungtis, ir jo farmaciškai priimtinių rūgščių prisijungimo druskas, farmaciškai priimtinus nešiklius arba surišiklius ir po to suformuoja farmacinę kompoziciją.

20

10. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys parenkamas iš grupės, susidedančios iš:

5 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolio (Mrz 3/161),

2,6-Di-tret-butyl-4-[6-(3-piridil)-oksaheksil] fenolio (Mrz 3/187),

10

2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-2-oksaheptil] fenolio (Mrz 3/192),

15 (Z)-2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-enil] fenolio (Mrz 3/181),

2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-2-oksanonil] fenolio (Mrz 3/188),

20 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolio (Mrz 3/124),

2,6-Di-tret-butyl-4-[7-(3-piridil)-4-oksaheptil] fenolio (Mrz 3/190),

25

2,6-Di-tret-butyl-4-[9-(3-piridil)-4-oksanonil] fenolio (Mrz 3/191),

30 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaokt-7-inil] fenolio (Mrz 3/179),

ypač 2,6-Di-tret-butyl-4-[8-(3-piridil)-2-oksaoktil] fenolis,

35 arba 2,6-Di-tret-butyl-4-[5-(3-piridil)-4-oksapentil] fenolis.