

(19)



(10) **LT 3447 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3447**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 471/02,
A61K 31/395**

(21) Paraiškos numeris: **IP1960**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **93201771, 1993 06 21, EP**

(72) Išradėjas:

Eddy Jean Edgard Freyne, BE

Alfons Herman Margareth Raeymaekers, BE

(73) Patento savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

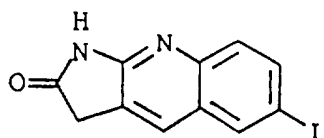
**Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Teigiamą inotropiją ir liuzitropiją sukeliantys pirolchinolinono dariniai, jų gavimo būdas
ir panaudojimas, farmacinė kompozicija ir jos gavimo būdas**

(57) Referatas:

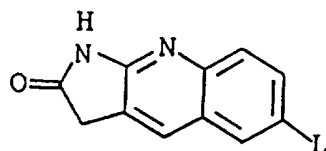
Išradimas yra apie naujus teigiamą inotropiją ir liuzitropiją sukeliančius junginius, apibūdinamus formule



(I),

farmacijoje įprastai naudojamas jų druskas, gaunamas paveikus rūgštimi, bei stereoizomerus, kur L yra radikalas, apibūdinamas formule -O-Alk-(NH)p-C(=O)-R¹, jų farmacinės kompozicijas, minėtų junginių bei tarpinių junginių gavimo būdus.

Šis išradimas yra apie naujus pirolchinolino darinius, konkrečiai apie naujus 1,3-dihidro-2H-pirol[2,3-b]-chinolin-2-ono darinius, turinčius bendrąją formulę (I),



(I),

5

farmacijoje tinkamas jų druskas bei stereoizomerus, pasižyminčius teigiamu inotropiniu ir liuzitropiniu veikimu, vaistų kompozicijas šių junginių pagrindu bei minėtų junginių gavimo būdus.

10

EP patente Nr. 0.406.958 yra aprašyti imidazochinolinų dariniai, turintys inotropinių ir liuzitropinių savybių. Iš patentų GB Nr. 2.190.676 ir EP Nr. 0.426.180 žinoma daug imidazochinolinų, tokių kaip cAMF fosfodiesterazės inhibitoriai. US patente Nr. 5.196.428 aprašomi imidazochinolinonai, kurie slopina ADP sukeliamą trombocitų sulipimą žmogaus trombocitais praturtintoje plazmoje.

15

20

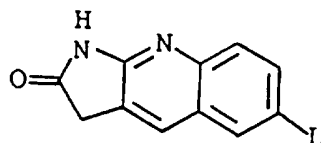
Perkin ir Robinson leidinyje J. Chem. Soc., 103, 1973 (1913) aprašo 1,3-dihidro-2H-pirol[2,3-b]chinolin-2-ono gavimą. Tačiau pagal Tanaka et al., J. Het. Chem., 9,135 (1972), Perkin'ui ir Robinson'ui pavyko gauti ne aukščiau minėtą pirolchinolinono junginį, o gana paprastus chinolino darinius.

25

Šio išradimo junginiai skiriasi nuo žinomų technikos srityje junginių ypatinga pirolchinolinono dalies substitucija bei palankiai veikiančiomis teigiamomis inotropinėmis ir liuzitropinėmis savybėmis.

30

Išradimas yra apie naujus 1,3-dihidro-2H-pirol[2,3-b]-chinolin-2-ono darinius, apibūdinamus formule



(I),

farmacijoje įprastai naudojamas jų druskas ir stereo-izomerus, kurioje

- 5 L yra radikalas, apibūdinamas formule $-O-Alk-(NH)_p-C(=O)-R^1$, kurioje

Alk yra C_{1-6} alkandiilas,

- 10 p yra 0 arba 1; ir

R^1 yra hidroksigrupė, C_{1-4} alkiloksigrupė arba $-NR^2R^3$, kurioje

- 15 R^2 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; ir R^3 yra C_{3-7} cikloalkilas arba piperidinilas, kuris pasirinktinai keičiamas C_{1-4} alkilu, fenilmetilu arba C_{3-7} cikloalkilmetilu;

- 20 R^2 ir R^3 , sujungti kartu, gali sudaryti piperazinilą, pasirinktinai pakeistą C_{3-7} cikloalkilu, C_{3-7} cikloalkilmetilu, C_{1-6} alkilą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem hidroksigrupėmis, 2,2-dimetil-1,3-dioksolanmetilą, benzilą, halogenfenilmetilą, (ciklopentiloksi) (metoksi) fenilmetilą, difenil C_{1-4} alkilą, piridinilą, pirimidinilą arba fenilą, pasirinktinai pakeistą C_{1-4} alkiloksigrupe arba halogenu; arba
- 25

R^2 ir R^3 kartu gali sudaryti piperidinilą, pasirinktinai pakeistą imidazolilkarbonilu.

- 30 Aukščiau naudotuose pažymėjimuose halogenu yra fluoras, chloras, bromas ir jodas; C_{1-4} alkilas reiškia linijinės arba šakotos grandinės sotų angliavandenilio radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, kaip antai, metilą,

etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila ir 1,1-dimetiletila; C_{1-6} alkilas reiškia C_{1-4} alkila ir aukštesnius jo homologus, tokius kaip pentila, heksila ir pan.; C_{3-7} cikloalkilas reiškia ciklopropila, ciklobutila, ciklopentila, cikloheksila, ir cikloheptila; C_{1-6} alkandiilas reiškia linijinės arba šakotos grandinės divalentį angliavandenilio radikala, turintį nuo 1 iki 6 anglies atomų, kaip antai, metilena, 1,2-etandiila, 1,3-propandiila, 1,4-butandiila, 1,5-pentandiila, 1,6-heksandiila, 1,1-etandiila, 1,1-propandiila, 1,2-propandiila ir pan.

Aukščiau minėtos "farmacijoje įprastai naudojamos druskos" yra terapiškai veiklios netoksinės druskos, kurias gali sudaryti formulės (I) junginiai. Bazinių savybių turintys formulės I junginiai gali būti paversti minėtomis druskomis paveikus juos atitinkamomis neorganinėmis rūgštimis, kaip antai, vandenilio halogenidų rūgštimis, pvz., druskos, vandenilio bromido ir pan. rūgštimis, sieros, azoto, fosforo ir pan. rūgštimis; arba organinėmis rūgštimis, kaip antai, acto, propiono, hidroksiacto, 2-hidroksipropiono, 2-oksopropiono, etandiono, propandiono, butandiono, (Z)-2-butendiono, (E)-2-butendiono, 2-hidroksibutandiono, 2,3-dihidroksibutandiono 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksiline rūgštimi, metansulfo-, etansulfo-, benzensulfo-, 4-metilbenzensulforūgštimi, cikloheksansulfamine, 2-hidroksibenzoine, 4-amino-2-hidroksibenzoine ir pan. rūgštimis. Antra vertus, druska, paveikta šarmu, gali būti paversta laisva baze.

Formulės (I) junginius, turinčius rūgšties protoną, galima taip pat paversti terapiškai veikliomis netoksinėmis metalų arba aminių druskomis, paveikus juos atitinkamomis organinėmis arba neorganinėmis bazėmis. Atitinkamų bazių druskos yra, kaip antai, amonio druskos, šarminių ir žemės šarminių metalų druskos,

pvz., ličio, natrio, kalio, magnio, kalcio druskos ir pan., druskos, sudarytos su organinėmis bazėmis, pvz., benzatino, N-metil-D-gliukamino, hidrabamino druskos, ir druskos, sudarytos su aminorūgštimis, pvz., arginino, lizino ir pan.

Terminas "farmacijoje įprastai naudojama druska" taip pat apima hidratų ir solvatus, kuriuos formulės (I) junginiai geba sudaryti. Tokiais pavyzdžiais yra, kaip antai, hidratai, alkoholiatai, pvz., etanoliatai, ir pan.

Gryni formulės (I) junginių stereocheminiai izomerai gali būti gauti taikant žinomas srityje procedūras. Diastereoizomerai yra atskiriami fizikinių metodų, tokių kaip selektyvi kristalizacija ir chromatografija, pagalba, pvz., priešingos srovės pasiskirstymas, skystinė chromatografija ir pan.; enantiomerai vienas nuo kito atskiriami žinomais srityje išskyrimo metodais, kaip antai, selektyviai kristalizuojant jų diastereomerų druskas chiralinėmis rūgštimis. Grynosios stereocheminių izomerų formos taip pat gali būti gaunamos iš tinkamų pradinių medžiagų atitinkamų grynųjų stereocheminių izomerų formų, jei reakcijos metu išlieka erdvinis specifiškumas. Kitu būdu, enantiomerai atskiriami skystinės chromatografijos pagalba, naudojant chiraliniu požiūriu stacionarią fazę. Akivaizdu, kad formulės (I) junginių stereoizomerai yra susiję su šiuo išradimu.

Kurie šio išradimo junginiai gali būti skirtingų formų. Visos tos konformacinės formos susijusios su šiuo išradimu.

Išskirti formulės (I) junginiai yra tie, kuriuose

L yra racematinė grupė, o R¹ yra grupė -O-Alk-C(=O)-R¹, kurioje

Alk yra C_{1-6} alkandiilas; ir

R^1 yra hidroksigrupė, C_{1-4} alkiloksigrupė arba $-NR^2R^3$, kur

5 R^2 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; ir

R^3 yra C_{3-7} cikloalkilas ar piperidinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu arba fenilmetilu;

10 R^2 ir R^3 , sujungti kartu, taipogi gali sudaryti piperazinilą, pasirinktinai pakeistą C_{3-7} cikloalkilu, C_{3-7} cikloalkilmetilu, C_{1-6} alkilu, benzilu, difenil C_{1-4} alkilu, piridinilu, pirimidinilu arba fenilu, pasirinktinai pakeistą C_{1-4} alkiloksigrupe arba halogenu; arba

15 R^2 ir R^3 , sujungti kartu, sudaro piperidinilą, kuris pasirinktinai pakeistas imidazolilkarbonilu.

20 Tinkamesni formulės (I) junginiai yra tie, kuriuose R^1 yra $-NR^2R^3$.

Dar tinkamesni junginiai yra tie junginiai, kurių R^2 ir R^3 , sujungti kartu, sudaro piperazinilą, pakeistą C_{3-7} cikloalkilmetilu.

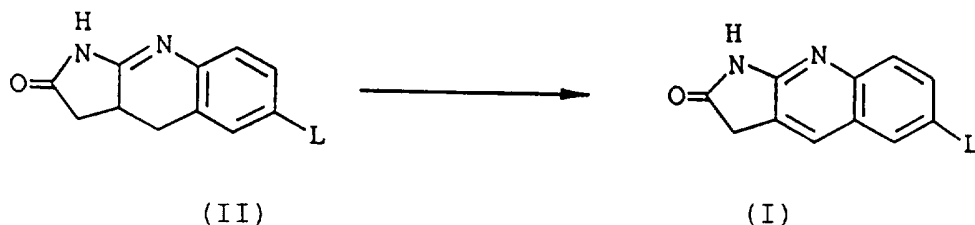
25 Dar labiau tinkamesni junginiai iš dar tinkamesnių junginių yra tie, kurių R^1 yra 4-(cikloheksilmetil)piperazinilas.

30 Patys tinkamiausi formulės (I) junginiai yra

1-(cikloheksilmetil)-4-[4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]-1-oksobutil]piperazinas ir 1-(cikloheksilmetil)-4-[5-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)-oksi]-1-oksopentil]piperazinas, farmacijoje įprastai naudojamos jų druskos ir stereoizomerai.

Formulės (I) junginius galima gauti, tarpinį junginį, apibūdinamą formule II, veikiant tinkamu dehidrinančiu reagentu inertiškame reakcijos požiūriu tirpiklyje.

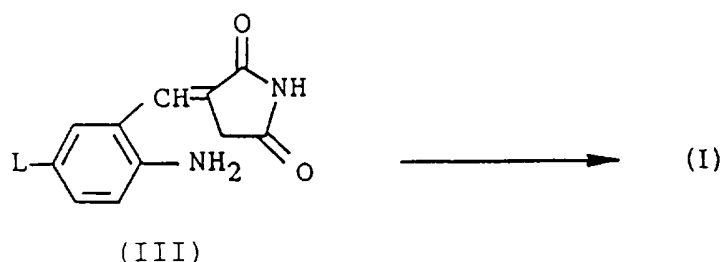
5



Ši reakcija gali būti įprastai atliekama, naudojant, pvz., 4,5-dichlor-3,6-diokso-1,4-cikloheksadien-1,2-dikarbonitrilą ir pan. kaip dehidrinimo reagentą, iš-
10 tirpintą tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar šių tirpiklių mišinyje. Kitaip minėta, reakcija vykdoma esant atitinkamam katalizatoriui, pvz., platinai ant medžio anglies, paladžiui ant medžio anglies, atitinkamame tirpiklyje, pvz., toluene, diizopropilbenzene, ksilene,
15 kumene, ir pan., pasirinktinai pridedant katalizatorių neutralizuojančios medžiagos, pvz., tiofeno, ir pasirinktinai, esant vandenilio akceptoriumi, pvz., 2,5-dimetil-2,4-heksadienui, cikloheksanui ir pan. Kai junginio (I) gavimo iš junginio (II) metu naudojami aukščiau aprašyti katalizatoriai, reakcija atliekama, esant
20 aukštesnei temperatūrai ir/arba slėgiui.

Formulės (I) junginiai taip pat gali būti gauti veikiant tarpinį junginį, apibūdinamą formule (III),
25 kai esama tinkamo katalizatoriaus, pvz., bis(trifenilfosfin)paladžio(II)chlorido, tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0), paladžio su medžio anglimi ir pan., tinkamame tirpiklyje, pvz., metilbenzene, acto, propiono, 2-metilpropiono, 2,2-dimetilpropiono rūgštyje ir pan.

30



Kitu keliu, formulės (I) junginius galima gauti O-alkilinant atitinkamus 6-hidroksipirrolchinolinono junginius arba apsaugotus darinius pagal žinomas srityje
5 procedūras.

Formulės (I) junginius galima paversti vienas kitu atliekant šioje srityje įprastas funkcinių grupių transformavimo procedūras, pvz., (trans)esterinimą, (trans)amidinimą ir pan.
10

Pavyzdžiui, formulės (I) junginiai, kurių R^1 yra hidroksigrupė, gali būti gauti hidrolizuojant atitinkamus junginius, kurių R^1 yra C_{1-4} alkiloksigrupė, įprastų srityje procedūrų pagalba, pvz., esant bazei ar rūgščiai.
15

Toliau, formulės (I) junginiai, kurių R^1 yra $-NR^2R^3$, gaunami, kai atitinkama karboksilinė rūgštis sąveikauja su HNR^2R^3 , esant amidus sudarančiam reagentui, pvz., difenilfosforilazidui. Kai naudojamas pastarasis azido junginys, geriau reakciją vykdyti esant tinkamai bazei, pvz., N,N-dietiletanaminui, pasirinktinai esant katalitiniam kiekiui N,N-dimetil-4-piridinaminui, reakcijos
20 požiūriu inertiškame tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, 1-metilpirolidin-2-onui ir pan. Pastarąją procedūrą atliekant aukštesnėje temperatūroje (geriau 180-200 °C), gali vykti Curtius tipo mainų reakcija, aprašyta J. Med. Chem. 1993, 36, 22, 3252, ir, tuo būdu, gauti formulės (I) junginiai, kurių p yra 1.
25

Kitu atveju, minėta karboksilinė rūgštis gali būti paversta į atitinkamą reaguojantį funkcinį jos darinį, kaip antai, pavyzdžiui, acilo halogenidą arba rūgšties anhidridą, dar prieš įvykstant reakcijai su HNR^2R^3 .

5 Minėta reaguojantį funkcinį darinį galima gauti šioje srityje žinomų metodų pagalba, pavyzdžiui, reakcijos tarp karboksilinės rūgšties ir halogeninimo reagento, tokio kaip tionilo chlorido ir pan., metu. Rūgšties anhidridas gali būti gautas acilo halogenido dariniui

10 reaguojant su karboksilato druska. Aprašytų aukščiau funkcinių darinių R^1 yra halogenas arba C_{1-4} alkil-oksikarboniloksigrupė.

Formulės (I) junginiai, kurių R^2 ir R^3 sudaro piperazinilo grupę, gali būti gauti debenzilinant atitinkamą

15 fenilmetilpiperazino junginį pagal šioje srityje įprastas procedūras, pvz., hidrinimą. Tuomet formulės (I) junginiai, kurių R^2 ir R^3 sudaro piperazinilo grupę, gali būti N-alkilinami pagal šioje srityje žinomas

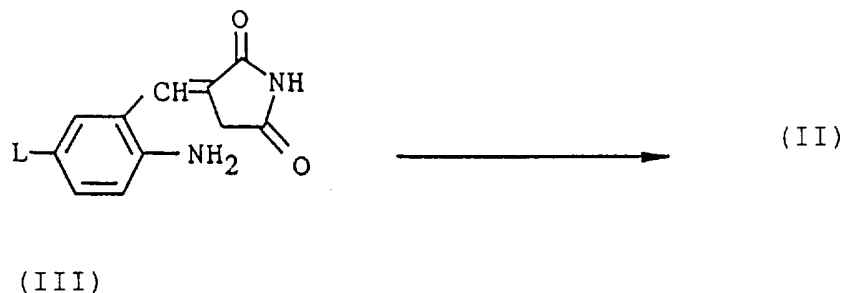
20 N-alkilinimo procedūras, pvz., redukcinių N-alkilinimą. Formulės (I) junginiai, kurių R^2 ir R^3 sudaro piperazinilo grupę, pakeistą 2,3-dihidroksipropilu, gali būti gauti, kai atitinkamas piperazino darinys, pakeistas 2,2-dimetil-1,3-dioksolanil-metilu, reaguoja esant rūgščiai.

25 Visuose aukščiau ir žemiau aprašytuose gavimo etapuose reakcijos produktus galima išskirti iš reakcijos mišinio ir, jei būtina, valyti pagal bendrai taikomas metodikas.

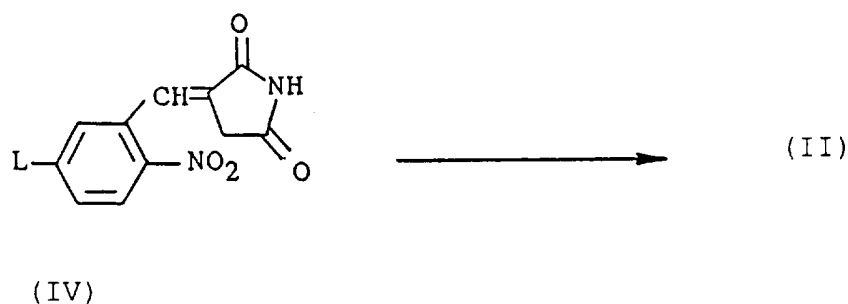
30 Formulės (II) tarpiniai junginiai gali būti gauti ciklinant formulės (III) tarpinius junginius, kai vykdomas katalitinis hidrinimas, esant tinkamam katalizatoriui, pvz., paladžiui ant medžio anglies, reakcijos

35 požiūriu neutraliame tirpiklyje, pvz., metoksietanolyje, acto rūgštyje ir pan.

9

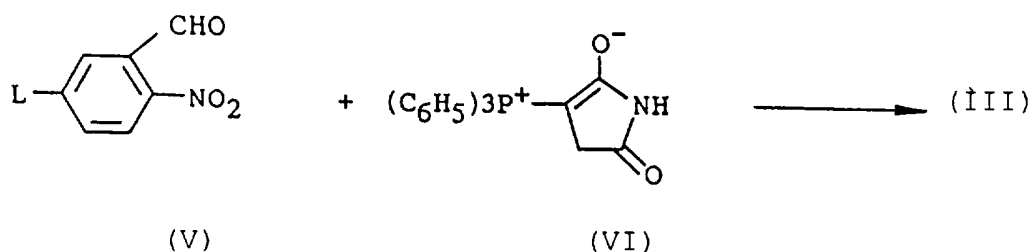


Kitaip formulės (II) tarpiniai junginiai gali būti gauti ciklinant formulės (IV) tarpinius junginius, kai vykdomas katalitinis hidrinimas, esant tinkamam katalizatoriui, pvz., paladžiui su medžio anglimi, reakcijos požiūriu neutraliame tirpiklyje, pvz., etanolyje, 2-metoksietanolyje ir pan.



Formulės (III) tarpiniai junginiai gali būti gauti tarpinių junginių, apibūdinamų formule (IV), katalitinio hidrinimo metu esant tinkamam katalizatoriui, pvz., paladžiui su medžio anglimi, reakcijos požiūriu neutraliame tirpiklyje, pvz., 2-metoksietanolyje ir pan., geriau esant katalizatoriniams nuodams, pvz., tiofeniui.

Formulės (IV) tarpiniai junginiai gali būti gauti reaguojant formulės (V) tarpiniam junginiui su fosforo ilidu, apibūdinamų formule VI (Wittig'o reakcija), reakcijos požiūriu neutraliame tirpiklyje, pvz., etanolyje ir pan.



Junginiai, apibūdinami formule (I), farmacijoje įprastai naudojamos jų druskos ir stereoizomerai, o taip pat tarpiniai junginiai, apibūdinami formule (II), farmacijoje įprastai naudojamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs šiltakraujų gyvūnų, ypač žmonių, III-ojo tipo fosfodiesterazės (kardiotoninio jautrumo FDE III) inhibitoriai. FDE III slopinimas sukelia cAMP padidėjimą širdies raumenyje, o tas, savo ruožtu, padidina sarkolemos Ca^{2+} patekimą į ląstelę, padidina Ca^{2+} atpalaidavimą ir sėmimą sarkoplazminiame tinkle ir, greičiausia, taipogi padidina susitraukimo baltymų jautrumą Ca^{2+} jonams. To pasekmė esti padidėjusi širdies susitraukimo jėga (teigiama inotropija), o taip pat greitesnis širdies atsipalaidavimas (teigiama liuzitropija).

Ypač svarbu pažymėti, kad teigiami inotropijos ir liuzitropijos reiškiniai apskritai nesutampa su vienu metu vykstančiu kitų hemodinaminių rodiklių, kaip antai, širdies pulso dažnio ir kraujospūdžio padidėjimu. Kartu vykstant širdies pulso dažnio ir/ar kraujospūdžio padidėjimas papildomai apkrautų širdį ir panaikintų palankiai veikiančią teigiamą širdies inotropiją ir liuzitropiją. *In vivo* eksperimentuose naudojant atskirus formulės (I) junginius, pastebimas vidutinis sisteminis indų išsiplėtimas ir tuo būdu kraujospūdžio sumažėjimas. Bendrai, širdies pulso dažnis padidėja tik vartojant dideles dozes. Apskritai, atskiri formulės (I) junginiai žymiai pagerina širdies darbą dėl širdies

teigiamos inotropijos ir liuzitropijos, stipriai neveikdami širdies pulso dažnio ir/arba kraujospūdžio.

5 Taigi manoma, kad junginiai, apibūdinami formulėmis (I) ir (II), yra vertingi vaistai gydyti šiltakraujus gyvūnus, ypač žmones, negaluojančius dėl širdies nepakankamumo. Širdies nepakankamumas yra tokia patopsichologinė būklė, kuomet širdis negeba pumpuoti reikiamo kraujo kiekio į organizmo periferines vietas, ir tuo nepatenkina kūno metabolinio poreikio. Tokios sąlygos gali susidaryti po širdies smūgio, esant širdies infekcijai, lėtinei hipertonijai, nepakankamumui, operuojant širdies vožtuvus, bei esant širdies negalavimams, sukeliantiems širdies nepakankamumą.

15 Kai kurie išradimo junginiai geriau nei kiti šios srities junginiai tirpsta vandenyje.

20 Atsižvelgiant į palankiai veikiančias teigiamas inotropines ir liuzitropines savybes, išradimo junginiai gali būti įjungiami į įvairių pavidalų farmacinius preparatus, skirtus vartojimui. Ruošiant išradimo farmacinę kompoziciją, kaip veiklioji sudėtinė dalis imamas efektyvus kiekis tam tikro junginio druskos, gaunamos paveikus baze arba rūgštimi, ir gerai sumaišomas su farmacijoje įprastai naudojamu nešikliu. Priklausomai nuo vaistų vartojimo paskirties, farmacinės kompozicijos gali būti įvairių pavidalų. Pageidautina, kad šios farmacinės kompozicijos būtų vienkartinų dozių pavidalu, tinkamų, visų pirma, vartoti per burną, į tiesiąją žarną, per odą, ar parenteralinėms injekcijoms. Pavyzdžiui, gaminant kompozicijų dozuotes, skirtas gerti, tinkama bet kuri įprasta farmacinė terpė, kaip antai, vanduo, glikoliai, aliejai, alkoholiai ir pan. geriamiems skystiesiems preparatams, tokiems kaip suspensijos, sirupai, eliksyras ir tirpalai; arba kieti nešikliai, kaip antai, krakmolai,

cukrai, kaolinas, tepalai, tvarščiai, smulkinantys agentai ir pan. milteliams, piliulėms, kapsulėms ir tabletėms. Dėl vartojimo patogumo tabletės ir kapsulės laikomos patogiausiu dozuotu vaistu, skirtu gerti, 5 pavidalu, tuo atveju dažniausiai yra vartojami kietieji farmaciniai nešikliai. Parenteralinėse kompozicijose nešiklį, kaip taisyklė, sudaro sterilus vanduo, bent jau didžiąja dalimi, nors gali būti įjungtos ir kitos sudedamosios dalys, pavyzdžiui, tirpumui užtikrinti. 10 Švirkščiamuose tirpaluose, pavyzdžiui, nešiklį sudaro fiziologinis tirpalas, gliukozės tirpalas arba jų mišinys. Švirkščiamieji tirpalai gali būti ruošiami naudojant reikiamą skystą nešiklį, suspenduojantį agentą ir pan. Kompozicijose, skirtose vartoti pro odą, 15 nešiklį pasirinktinai sudaro skvarbumą didinantis agentas ir/arba tinkamas drėkinantis agentas, kurie pasirinktinai jungiami su bet kuriais atitinkamai mažesnio kiekio priedais, nesukeliantiais jokio žalingo poveikio odai. Minėti priedai gali palengvinti vartojimą pro odą ir/ar būti naudingi ruošiant reikiamą 20 kompoziciją. Šias kompozicijas galima vartoti įvairiais būdais, kaip pro odą veikiantį pleistrą, užtepant lokaliai ar kaip tepalą. Dėl apibūdinamų formule (I) junginių druskų didesnio tirpumo vandenyje, lyginant su 25 atitinkamomis bazių formomis, jas žymiai geriau vartoti ruošiant vandenines kompozicijas.

Aukščiau minėtas kompozicijas itin naudinga gaminti dozuotų pakuočių pavidalu, tuo palengvinant vartojimą 30 ir siekiant tolygaus paskirstymo. Dozuotų pakuočių pavidalas reiškia fiziškai atskirus vienetus, tinkamas vienkartinėms dozėms, kuriose kartu su reikalingu farmacinio nešikliu esama tokio veikliosios sudėtinės dalies nustatyto kiekio, kad būtų gautas laukiamas gydomasis poveikis. Tokie dozuotų pakuočių pavidalai 35 yra tabletės (ir pažymėtos ar padengtos tabletės), kapsulės, piliulės, miltelių vokeliai, dražetės,

švirkščiamieji tirpalai ar suspensijos ir pan., bei jų didesnio skaičiaus atskiros pakuotės.

Atsižvelgus į išradimo junginių teigiamą poveikį gydant
5 širdies nepakankamumą, akivaizdu, kad išradime siūlomas
šiltakraujų gyvūnų su širdies nepakankamumu poveikio
būdas, kuomet sistemiškai vartojamas farmaciškai veik-
lus kiekis junginio, apibūdinamo formulėmis (I) arba
10 (II), jo farmacijoje įprastai naudojama druska ar ste-
reoizomeras mišinyje su farmaciniu nešikliu. Apskritai
laikoma, kad veiklus dienos kiekis turėtų sudaryti nuo
0,01 mg/kg iki 4 mg/kg kūno svorio, geriau nuo 0,04 mg/kg
iki 2 mg/kg kūno svorio.

15 Akivaizdu, kad minėtas veiklus dienos kiekis gali būti
sumažintas arba padidintas priklausomai nuo veikiamojo
individo atsako ir/arba nuo gydytojo, skiriančio jun-
ginius, nuožiūros. Aukščiau nurodyti veikliųjų dienos
kiekių intervalai tėra apytikslės ribos ir tuo nesie-
20 kiama kokiu nors mastu apriboti išradimo tikslo ar
panaudojimo galimybių.

Žemiau pateikti pavyzdžiai iliustruoja išradimą jokiau
būdu nesiaurindami jo apimties.

25

Eksperimentinė dalis

A. Tarpinių junginių gavimas

30

Pavyzdys 1

a) Etilo 5-(3-formil-4-nitrofenoksi)pentanoato (0,60 mol)
ir (4,5-dihidro-2-hidroksi-5-okso-1H-pirol-3-il)trife-
nilfosfonio hidroksido vidinės druskos (0,57 mol),
35 ištirpintos 1500 ml etanolio mišinys buvo maišomas ir
virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1 val. Tirpiklis
pašalintas. Nuosėdos išmaišytos metilbenzole. Susida-

riusias nuosėdas nufiltravus, praplovus metilbenzolu, 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovinus gauta 137,3 g (61 %) (E)-etil 5-[3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]-4-nitrofenoksi]-pentanoato; l.t. 112,4°C (tarpinis junginys 1).

Panašiai gauti:

(E)-etil 4-[3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]-4-nitrofenoksi]-butanoatas (t.junginys 2);

(E)-3-[(2-nitrofenil)metilen]-2,5-pirolidindionas; l.t. 174,1°C (t.junginys 3);

etilo (E)-[3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]-4-nitrofenoksi]acetatas; l.t. 147,8°C (t.junginys 9); ir

metilo (E)-6-[3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]-4-nitrofenoksi]-heksanoatas (t.junginys 10).

b) Tarpinio junginio 1 (0,179 mol), ištirpinto 2-metoksietanolyje (600 ml), ir tiofeno 4 % tirpalo (4 ml) mišinys hidrinamas 50°C temperatūroje, esant platinos ant aktyvuotos anglies (5 %) (8 g) katalizatoriui. Pritekėjus teoriškai nustatytam vandenilio kiekiui, katalizatorius nufiltruotas. Pernakt susidariusias nuosėdas nufiltravus, praplovus etilo acetatu bei 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovinus vakuume, gauta 42,7 g produkto. Filtratas nugarintas ir nuosėdos išmaišytos etilo acetate. Nufiltravus nuosėdas, praplovus etilo acetatu bei 2,2'-oksibispropanu, ir išdžiovinus vakuume, gauta kita produkto dalis (13,8 g), kurią kristalizuojant metoksietanolyje, gauta 8,3 g. Bendras kiekis: 51 g (82,2 %) etilo (E)-5-[4-amino-3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]fenoksi]pentanoato; l.t. 183,5°C (t.junginys 4).

Panašiu būdu gauti:

etilo 4-[4-amino-3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]fenoksi]-butanoatas; l.t. 176,5°C (t.junginys 5).

5

metilo (E)-6-[4-amino-3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]fenoksi]-heksanoatas; l.t. 178,4°C (t.junginys 12); ir

10

etilo (E)-[4-amino-3-[(2,5-diokso-3-pirolidiniliden)metil]fenoksi]-acetatas; (t.junginys 13).

15

c) Tarpinis junginys 5 (0,06 mol), ištirpintas acto rūgštyje (250 ml), hidrinamas 50°C temperatūroje, esant paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %) (4 g) katalizatoriui. Pritekėjus teoriškai nustatytam vandenilio kiekiui, katalizatorius nufiltruotas ir praplautas acto rūgštimi. Nugarinus filtratą, nuosėdos buvo virinamos etanolyje. Nuosėdas nufiltravus, praplovus etanoliu, 2,2'-oksibis-propanu ir išdžiovinus vakuume, gauta 15,2 g (80 %) etilo 4-[(2,3,3a,4-tetrahidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]butanoato (t.junginys 6).

20

Pavyzdys 2

25

b) Tarpinio junginio 1 (0,007 mol), ištirpinto etanolyje (150 ml), mišinys hidrinamas 50°C temperatūroje ir normaliaame slėgyje, esant platinos ant aktyvuotos anglies (10 %) (2 g) katalizatoriui. Pritekėjus teoriškai nustatytam vandenilio kiekiui, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas nugarintas. Šią frakciją išmaišius verdančiame etilo acetate, nufiltravus, praplovus etilo acetatu bei 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovinus vakuume, gauta 1,0 g (45 %) etilo 5-[2,3,3a,4-tetrahidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]pentanoato; l.t. 179,7°C (t.junginys 7);

30

35

Panašiai gauti:

etilo 4-[2,3,3a,4-tetrahidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]-chinolin-6-il)oksi]-butanoatas; l.t. 177,1°C (t.junginys 6);

5

metilo 6-[2,3,3a,4-tetrahidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]-chinolin-6-il)oksi]-heksanoatas; l.t. 199,3°C (t.junginys 15); ir

10

etilo [2,3,3a,4-tetrahidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]-chinolin-6-il)oksi]-acetatas (t.junginys 16).

Pavyzdys 3

15

Tarpinio junginio 3 (0,0215 mol), ištirpinto acto rūgštyje (150 ml), tirpalas hidrinamas normaliame slėgyje, esant platinos ant aktyvuotos anglies (10 %) (2 g) katalizatoriui. Pritekėjus teoriškai nustatytam vandenilio kiekiui, reakcijos mišinys buvo maišomas ir virinamas grįžtamajame šaldytuve 4 val. (H₂ pašalinimui). Tuomet katalizatorius nufiltruotas ir filtratas nugarintas. Nuosėdas praplovus 2-propanoliu (40 ml) ir išdžiovinus, gauta 2,53 g (64 %) 1,3-dihidro-2H-pirol[2,3-b]-chinolin-2-ono; l.t. 261,1°C (t.junginys 8).

25

B. Galutinių junginių gavimas

Pavyzdys 4

30

a) Tarpinio junginio 6 (0,0064 mol), ištirpinto tetrahydrofurane (80 ml), tirpalas maišomas 70°C temperatūroje (aliejaus vonioje). Vienu kartu pridėjus 4,5-dichlor-3,6-diokso-1,4-cikloheksadien-1,2-dikarbonitrilo (2,16 g), mišinys maišomas 5 min. Pridėjus kitą 4,5-dichlor-3,6-diokso-1,4-cikloheksadien-1,2-dikarbonitrilo dalį (0,00158 mol), reakcijos mišinys maišomas dar 10 min. Tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išmaišytos

35

CH₂Cl₂/CH₃OH mišinys santykiu 90/10 ir praplautos vandeniu. Neištirpusios medžiagos pašalintos filtruojant, o filtratas nugarintas. Nuosėdos buvo išgrynintos chromatografinėje kolonėlėje su silicio dioksidu (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃OH santykiu 95/5). Grynosios frakcijos surinktos, o tirpiklis nugarintas. Nuosėdos išmaišytos verdančiame etanolyje (30 ml). Susidariusios nuosėdos nufiltruotos, praplautos etanoliu bei 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovintos (vakuumas; 60-70°C), ir gauta 0,76 g (38,1 %) etilo 4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]butanoatas; l.t. 181,4°C (junginys 1).

Panašiai gautas:

etilo 5-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]-pentanoatas; l.t. 180,9°C (junginys 2).

b) Junginio 1 (0,0130 mol) tirpalo ir 1N natrio hidroksido (0,040 mol), ištirpinto etanolyje (40 ml), mišinys maišomas kambario temperatūroje iki reakcijos pabaigos. Tada pridėta 1N HCl (40 ml) ir gautas mišinys sukonzentruotas žemesniame slėgyje. Nuosėdos išmaišytos vandenyje ir susidariusios netirpios medžiagos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir išdžiovintos (vakuumas; 70°C). Ši frakcija maišoma verdančiame etanolyje, nufiltruojama, praplaunama etanoliu ir 2,2'-oksibispropanu, tuomet džiovinama (vakuumas; 60-70°C) ir gauta 3,22 g (86,5 %) 4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]butano rūgštis; l.t. 260°C (junginys 3).

Panašiai gauta:

5-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]pentano rūgštis; l.t. didesnė už 260°C (junginys 4);

6-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il] ok-
si]heksano rūgštis (junginys 18); ir

5 [(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il] ok-
si]acto rūgštis (junginys 19).

Pavyzdys 5

10 Tarpinio junginio 6 (0,06 mol) ir 2,5-dimetil-2,4-
heksadieno (40 g), ištirpinto metilbenzole (400 ml),
mišinys kaitinamas per naktį 195°C temperatūroje (už-
daramė inde), esant platinos ant aktyvuotos anglies (10 %)
(3 g) katalizatoriui ir 4 %-ų tiofeno tirpalui (2 ml).
Mišinys atšaldytas, nufiltruotas per dikalitą ir pra-
15 plautas metilbenzolu.

Nuosėdos išmaišytos dichlormetano ir acto rūgšties
mišinyje (50/50) ir nufiltruotos per dikalitą. Filtratą
nugarinus ir nuosėdas išmaišius verdančiame etanolyje,
20 nufiltravus, praplovus ir išdžiovinus vakuumė, gauta
14,5 g (77 %) etilo 4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pi-
rol[2,3-b] chinolin-6-il] oksi] butanoato (junginys 1).

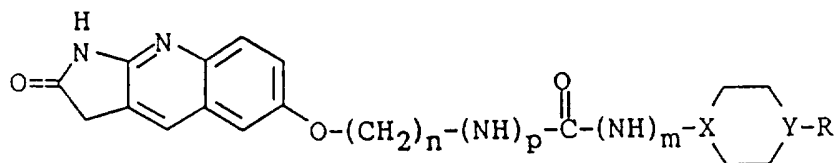
Panašiai gauti:

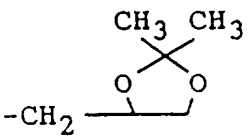
25 etilo 5-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-
il] oksi] -pentanoatas (junginys 2);

30 metilo 6-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-
6-il] oksi] -heksanoatas (junginys 20);

etilo [(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-
il] oksi] acetatas (junginys 21)

Difenilfosforilazido (0,0085 mol) pridėjama į junginio 3 (0,0059 mol), 1-(cikloheksanilmetil)piperazino (0,0072 mol), N,N-dietiletanamino (0,0124 mol) ir N,N-dimetil-4-piridinamino (katalitinio kiekio), ištirpinto N,N-dimetilformamide (30 ml) mišinį, maišoma kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Pridėjus dichlormetano (200 ml), mišinys praplautas vandeniu. Organinis sluoksnis išdžiovintas, nufiltruotas ir tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išmaišytos verdančiame metanolyje (20 ml). Susidariusios nuosėdos nufiltruotos, praplautos metanoliu ir 2,2'-oksibispropanu, tuomet išdžiovintos. Ši frakcija (1,5 g) ištirpinta metanolio/metanolio (NH₃)/trichloro-metano mišinyje (5/5/90) ir nufiltruota per silikagelio kolonėlę. Reikiamos frakcijos surinktos, tirpiklis išgarintas. Nuosėdas išmaišius verdančiame metanolyje (20 ml), nufiltravus, praplovus metanoliu bei 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovinus vakuume 60°C, gauta 1,36 g (51,2 %) 1-(cikloheksilmetil)-4-[4-(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il)oksi]-1-oksobutil)piperazino; l.t. 227,2°C (junginys 5).



Jung. Nr.	n	p	m	X	Y	R	fiz. duom./drus- kos (l.t., °C)
6	4	0	0	N	N	cikloheksilmetilas	194,7
7	4	0	1	C	N	fenilmetilas	234,0
9	3	0	0	N	N	1-butilas	198,4
10	3	0	0	N	N	fenilmetilas	221,8
11	3	0	0	N	N	cikloheksilas	0,2HCl0,1/2H ₂ O
12	3	0	0	N	C	1H-imidazol-2-il- karbonilas	255,0
13	3	0	0	N	N	2-piridinilas	249,1
14	3	0	0	N	N	2-pirimidinilas	260
22	4	0	0	N	N	fenilmetilas	206,8
23	3	0	0	N	N	difenilmetilas	230,0
24	4	0	0	N	N	1-butilas	178,9
25	4	0	0	N	N	cikloheptilas	192,8
26	5	0	0	N	N	cikloheksilmetilas	193,2
27	3	0	0	N	N	4-metoksifenilas	218,6
28	1	0	0	N	N	cikloheksilmetilas	244,7
29	4	1	0	N	N	cikloheksilmetilas	170,5
30	4	0	1	C	N	cikloheksilmetilas	220,6
31	4	0	0	N	N	(4-chlorfenil)metilas	234,6
32	3	0	0	N	N		209,0
33	3	1	0	N	N	cikloheksilmetilas	209,7

ir 4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)butanamidas;
 5 l.t. 212,4°C (junginys 8).

b) Junginys 6 (0,0033 mol) maišomas verdančiame etanolyje (20 ml). Šis mišinys parūgštinamas HCl/2-propanolio tirpalu. Mišinys atšaldomas. Nuosėdas nufiltravus, praplovus etanolium, 2,2'-oksibispropanu ir
 10

išdžiovinus vakuume, gauta 1,40 g (84,7 %) 1-(cikloheksilmetil)-4-[5-[(2,3-dihidro-2-okso-1-H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il] oksi] -1-oksopentil] piperazino monohidrochlorido; l.t. 271,8°C (junginys 15).

5

Panašiai gautas: 1-(cikloheksilmetil)-4-[4-[(2,3-dihidro-2-okso-1-H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il] oksi] -1-oksobutil] piperazino dihidrochlorido etanoleatas (1:1); l.t. 204,8°C (junginys 16).

10

Pavyzdys 7

Tionilo chloridas (0,00803 mol) pridėtas lašinant į junginio 3 (0,0073 mol), ištirpinto N,N-dimetilformamide (25 ml), suspensiją. Mišinys maišomas 5 min. Tuomet išsyk pridėta N-metilcikloheksanamino (0,0438 mol) ir reakcijos mišinys toliau maišomas kambario temperatūroje. Tirpalas išgarintas. Nuosėdos paveiktos CH₂Cl₂/CH₃OH (90/10) ir praplautos vandeniu. Atskirtas organinis sluoksnis išdžiovintas (MgSO₄), nufiltruotas, tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išgrynintos silicio dioksido chromatografinėje kolonėlėje (eliuentas: CHCl₃/(CH₃OH/NH₃)/tetrahidrofuranas 90/5/5). Reikiamos frakcijos eliuentas išgarintas ir nuosėdos (0,4 g) kristalizuotos etanolyje. Susidariusios nuosėdos nufiltruotos, praplautos mažu kiekiu etanolio, 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovintos (vakuumas; 60°C) ir gauta 0,150 g (5,3 %) N-cikloheksil-4-[(2,3-dihidro-2-okso-1-H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il] oksi] -N-metilbutanamido hemihidrato; l.t. 203,9°C (junginys 17).

30

Pavyzdys 8

a) Junginio 10 (0,0078 mol), ištirpinto 2-metoksietanolyje (250 ml), tirpalas hidrinamas 50°C temperatūroje, esant paladžio ant aktyvuotos anglies katalizatoriui, paladžio kiekis 10 % (1 g). Pritekėjus H₂

35

(1 ekv.), katalizatorius nufiltruotas ir filtratas nugarintas. Nuosėdas išmaišius verdančiame etilo acetate, nufiltravus, praplovus etilo acetatu ir išdžiovinus vakuume, gauta 2,4 g (87 %) 1-[4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il]oksi]-1-okso-butil]piperazino (junginys 35).

b) Junginio 35 (0,0067 mol) ir 3-ciklopentiloksi-4-metoksibenzaldehido (0,0091 mol), ištirpinto 2-metoksietanolyje (150 ml), mišinys hidrinamas 50°C temperatūroje, esant paladžio su aktyvuota anglimi katalizatoriui, paladžio kiekis 10 % (2 g), ir tiofeno 4%-ų tirpalui (1 ml). Pritekėjus H₂ (1 ekv.), katalizatorius nufiltruotas ir filtratas nugarintas. Nuosėdos gryninamos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃OH 94/6). Išvalytos frakcijos surinktos ir tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išmaišytos verdančiame etanolyje. Susidariusias nuosėdas nufiltravus, praplovus etanolio ir DIPE, išdžiovinus vakuume, gauta 0,62 g (16,6 %) 1-[[3-(ciklopentiloksi)-4-metoksifenil]metil]-4-[4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il]oksi]-1-oksobutil]piperazino; l.t. 194,1°C (junginys 36).

25 Pavyzdys 9

Junginio 32 (0,0085 mol), ištirpinto acto rūgštyje (95 ml), tirpalas buvo maišomas 10 val. 60°C. Tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išmaišytos vandenyje ir gautas mišinys buvo šarminamas vandeniniu amoniako tirpalu. Vandens sluoksnis atskirtas ir ekstrahuotas CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10. Atskirtas organinis sluoksnis išdžiovintas (MgSO₄), nufiltruotas, tirpiklis išgarintas. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). Grynios frakcijos surinktos, tirpiklis išgarintas. Nuosėdas išmaišius DIPE tirpiklyje, nufiltravus, praplovus ir išdžiovinus

vakuume, gauta 1,05 g (28,2 %) (+)-4-[4-[(2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b] chinolin-6-il]oksi]-1-oksobutil]-1-hidroksi-1-piperazinpropanolio hemihidrato; l.t. 219,7°C (junginys 37).

5

C. Farmakologiniai pavyzdžiai

Atskirų junginių teigiamas inotropinis ir liuzitropinis veikimas buvo įvertinamas pagal III-ojo tipo fosfodiesterazės slopinimą *in vitro* mėginiuose bei registruojant išvirkštų į veną atskirų junginių poveikį širdžiai ir hemodinaminių rodiklių pakitimus *in vivo* bandymuose su uždaros krūtinės ląstos anestezuotais šunimis.

15

Pavyzdys 10: III-ojo tipo fosfodiesterazės (FDE III) slopinimas

Fosfodiesterazės aktyvumas buvo nustatomas inkubacinėje terpėje (200 ul), sudarytoje iš Tris, 40 mM; MgCl₂, 5 mM; 2-merkaptoetanolio, 3,75 mM; [³H]cAMF ir [³H]cGMP (310 mCi/mmol), pH 7,1. Kiekvieno bandymo metu buvo registruojama ciklinių nukleotidų hidrolizės pakitimų kinetika ir nustatomos koncentracinės priklausomybės. Iš šių duomenų nustatoma baltymo koncentracija, kuriai esant fosfodiesterazės aktyvumas didėja tiesiškai per inkubacijos periodo 10 minučių 37°C temperatūroje. Fermentinis aktyvumas sužadinamas pridėjus substrato ir sustabdomas po 10 min., pernešus mėgintuvėlius į 100°C vandens vonią 40-iai sekundžių. Mėgintuvėliams atvėsus iki kambario temperatūros, pridedama šarminė fosfatazė (0,25 g/ml) ir mišinys laikomas 20 min. 37°C temperatūroje. Po to mišinys talpinamas į 1-ml DEAE-Sephadex A-25 kolonėlę, kurioje du kartus išplaunamas 3-imis ml 20 mM Tris-HCl, esant pH 7,4. Eliuente eantys ³H-žymėtieji reakcijos produktai buvo išmatuoti skystiniu scintiliaciniu skaitikliu.

Išradimo junginių slopinantis poveikis šuns širdies fosfodiesterazei FDE III buvo nustatomas, esant skirtingoms atskirų junginių koncentracijoms. Taip gautos slopinimo vertės panaudotos grafiškai apskaičiuoti IC_{50} vertes. Lentelėje 1 pateiktos šuns širdies FDE III IC_{50} reikšmės, gautos paveikus išradimo junginiais.

1 Lentelė

Jung. Nr.	Šuns širdies FDE III $IC_{50} (10^{-6}M)$
1	0,29
2	0,062
3	0,33
5	0,018
6	0,0024
7	0,058
8	0,30
15	0,0018
16	0,027
17	0,0076

Pavyzdys 11:

Teigiama inotropija ir liuzitropija, kraujospūdis ir širdies pulso dažnis, nustatyti tiriant šunis

Tiriamasis junginys buvo ištirpintas vandeniniame gliukozės tirpale (1 mg/ml). Bandymai buvo atlikti su 3 skirtingos lyties ir amžiaus skalikais, kurių svoris nuo 11 iki 18 kg (vidurkis 13 kg). Gyvūnų intraveninė anestezija atliekama 0,015 mg/kg skopolamino ir 0,05 mg/kg lofentanilo mišiniu. Gyvūnai laikomi su įstatytu endotrachėjiniu vamzdeliu. Protarpinis teigiamo slėgio vėdinimas atliekamas suspausto oro ir deguonies mišiniu (60/40), naudojant reguliuojamo tūrio ventiliatorių (Siemens Elema). Kontrolinio laikotarpio metu CO_2 kon-

centracija iškvėpiamame ore ($ET\ CO_2$), registruojama kapnografu (Gould Godart), buvo palaikoma 5 % lygyje pagal tūrį, keičiant kvėpavimo tūrį (kvėp. tūris = 20 kvėp/min.). Iškart po įvedimo pradedama etomidato infuzija 0,5 mg/kg/val greičiu. Kūno temperatūra matuojama termistoriumi, patalpintu plaučių arterijoje. Kad būtų išvengta kraujagyslių užsikimšimo, buvo įvedama į veną 1000 IV/kg heparino.

10 Eketrokardiograma (EKG) buvo gaunama matuojant nuo galūnių (standartinis matavimas 2). Kairiojo skilvelio (KSS) ir kylančiosios aortos kraujospūdis (AoS) buvo matuojamas retrogradinės kateterizacijos pro šlaunies arterijas būdu didelio jautrumo kateterių antgaliniais mikromanometrais (Honeywell). Pro šlaunies veną į 15 dešiniąjį prieširdį buvo švirkščiamas kambario temperatūros fiziologinis tirpalas ir tiriamasis junginys. Maksimalus kylančiosios aortos kraujospūdis buvo matuojamas dešinėje miego arterijoje elektromagnetiniu 20 kateterio antgaliniu zondų, sujungtu su stačiakampių elektromagnetinių bangų matuokliu (Janssen Scientific Instruments). Šie parametrai, beje, buvo apskaičiuojami iš karto, kaip taisyklė, 1-os minutės tarpais: širdies pulso dažnis (PD), aortos diastolinis spaudimas (aoDS), 25 kairiojo skilvelio spaudimas diastolės pabaigoje (KSSDP), maksimalus teigiamas ir maksimalus neigiamas kairiojo skilvelio spaudimo pakitimo greitis, esant fiksuotam tūriui, KSS ($KS\ dp/dt_{max}$ ir dp/dt_{min} , atitinkamai), maksimalaus teigiamo spaudimo pirmoji išvestinė padalinta iš realaus spaudimo (Sr) kairiajame skilvelyje ($KS\ dp/dt_{max}/Sr$). Relaksacijos laiko pastovioji (T) buvo įvertinama taikant eksponentinę analizę, leidusią rasti ir asimptotę. Po adaptacijos gyvūnams sušvirkščinama į veną testuojamasis junginys vis didėjančiomis dozėmis, kartojant injekcijas kas 30 min.: 35 0,0005, 0,001, 0,004, 0,016, 0,064, 0,125 ir 0,25 mg/kg.

Sprendžiant iš ilgalaikio ir žymaus širdies darbo parametrų ($KS \, dp/dt_{\max}$ ir $KS \, dp/dt_{\max}/Sr$) padidėjimo, testuojamieji junginiai turi teigiamos, inotropijos savybių. Tiriamieji junginiai pasižymi teigiamos liuzitropijos savybėmis, nes žymiai sumažėja relaksacijos laiko pastovioji. Įvedus tiriamuosius junginius, žymiai sumažėja sisteminis ir plaučių periferinis kraujagyslių nepakankamumas. Tas rodo papildomą sisteminių ir kraujo indus plečiantį plaučiuose testuojamųjų junginių poveikį. Šis širdies darbo apkrovos sumažinimas vyksta padidėjus širdies išstumiamo kraujo kiekiui ir tuo pačiu metu nemažėjant širdies pulso dažniui. Šie teigiamos inotropijos ir liuzitropijos bei kraujo indus plečiantys reiškiniai, sukelti išradimo junginių, yra ilgalaikiai, nes parametrų pakitimai po kapsulinės injekcijos trunka ilgiau nei 30 min.

Lentelė 2 iliustruoja hemodinaminių kintamųjų pokyčius, kurie gauti praėjus 5 min. po kai kurių išradimo junginių kumuliacinio intraveninio kapsulinio įvedimo skalikams. Kintamasis AoDS (aortos diastolinis spaudimas) rodo kraujospūdžio sumažėjimą (kraujagyslių išsiplėtimas), PD-išradimo junginių įtaką širdies pulso dažniui, $KS \, dp/dt_{\max}$ (maksimalus teigiamas kairiojo skilvelio spaudimo pakitimo greitis, esant fiksuotam tūriui) apibūdina teigiamos inotropijos efektą.

2 Lentelė

Apskaičiuota intraveninė dozė (mg/kg), sukelianti širdies raumens susitraukimo ($KS \, dp/dt_{\max}$) padidėjimą 30 %, širdies pulso dažnio (PD) padidėjimą 30 %, aortos diastolinio kraujo spaudimo (AoDS) sumažėjimą 15 % ir bendrojo kraujagyslių pralaidumo (BKP) padidėjimą 15 % praėjus 5 min. po junginių intraveninio įvedimo anestezuotiems šunims su uždara krūtinės ląsta, lyginant su

kintamųjų vertėmis, nustatytomis prieš junginių poveikį
(n = 3 kiekvieno junginio atveju).

Jung. Nr.	PD	AoDS	KS dp/dt_{max}	BKP
15	0,028	0,015	0,002	0,003
5	0,033	>0,25	0,008	0,079

5 **D. Kompozicijų pavyzdžiai**

"Veiklioji sudėtinė dalis" (v.s.d.), terminas, vartojamas aprašant šiuos pavyzdžius, reiškia junginį, apibūdinamą formulėmis (I) arba (II), farmacijoje įprastai naudojama jo druską arba stereoizomerą.

Pavyzdys 12: GERIAMIEJI LAŠAI

500 g v.s.d. ištirpinama 0,5 l 2-hidroksipropiono rūgšties ir 1,5 l polietileno glikolio 60-80°C temperatūroje. Atvėsinus iki maždaug 30-40°C, pridedama 35 l polietileno glikolio ir mišinys gerai išmaišomas. Tuomet pridedama 1750 g natrio sacharino, ištirpinto 2,5 l gryno vandens, tirpalo ir maišant pridedama 2,5 l kakavos aromato ir reikiamas iki 50 l polietileno glikolio kiekis. Taip gaunamas geriamųjų lašų tirpalas, turintis 10 mg/ml v.s.d. Gautas tirpalas išpilstomas į tinkamas talpas.

Pavyzdys 13: GERIAMIEJI LAŠAI

9 g metilo 4-hidroksibenzoato ir 1 g propilo 4-hidroksibenzoato ištirpinama 4 l verdančio gryno vandens. Šio tirpalo 3 l ištirpinama 10 g 2,3-dihidroksibutandiono rūgšties, po to 20 g v.s.d. Gautas tirpalas sujungiamas su likusia pirmojo tirpalo dalimi ir pridedama dar 12 l 1,2,3-propantriolio ir 3 l sorbitolio 70 %-ų tirpalo. 40 g natrio sacharino ištirpinama 0,5 l vandens ir pridedama 2 ml aviečių bei 2 ml

agrastų esencijos. Pastarasis tirpalas sujungus su ankstesniuoju ir papildžius vandeniu iki 20 l, yra gaunamas geriamųjų lašų tirpalas, turintis 5 mg veikliosios sudėtinės dalies vienam arbatiniam šaukšteliui (5 ml). Gautas tirpalas išpilstomas į tinkamas talpas.

Pavyzdys 14: KAPSULĖS

20 g v.s.d., 6 g natrio laurilsulfato, 56 g krakmolo, 56 g laktozės, 0,8 g koloidinio silicio dioksido ir 1,2 g magnio stearato buvo energingai išmaišyta. Po to gautasis mišinys išpilstytas į 1000 tinkamo kietumo želatinines kapsules, kurių kiekvienoje esama 20 mg veikliosios sudėtinės dalies.

Pavyzdys 15: PLĖVELE PADENGTOs TABLETĖS

Tablečių gavimas

100 g v.s.d., 570 g laktozės ir 200 g krakmolo mišinys gerai išmaišytas, sudrėkintas 5 g natrio dodecilsulfato ir 10 g polivinilo pirolidono (Kollidon-K 90 R), ištirpintų maždaug 200 ml vandens, tirpalu. Šlapias miltelių mišinys buvo sijojamas, džiovinamas ir dar sykį sijojamas. Tuomet pridėta 100 g mikrokristalinės celiuliozės (Avicel R) ir 15 g hidrinto augalinio aliejaus (Sterotex R). Viskas gerai išmaišyta, supresuota į tabletes. Taip gauta 10.000 tablečių, turinčių po 10 mg veikliosios sudėtinės dalies.

Padengimas

Į 10 g metilceliuliozės (Methocel 60 HG R), ištirpintos 75 ml denatūruoto etanolio, tirpalą pridedama 5 g etilceliuliozės (Ethocel 22 cps R), ištirpintos 150 ml dichlormetane. Tuomet pridedama 75 ml dichlormetano ir 2,5 ml 1,2,3-propantriolio. 10 g lydyto polietileno

glikolio ištirpinama 75 ml dichlormetano. Pastarasis tirpalas sujungiamas su ankstesniu, ir tada pridedama 2,5 g magnio oktadekanoato, 5 g polivinilo pirolidono ir 30 ml koncentruotos spalvą turinčios suspensijos (Opaspray K-1-2109 R). Viskas homogenizuojama. Šiuo mišiniu tabletės padengiamos specialiaame padengimo aparate.

Pavyzdys 16: TIRPALAS INJEKCIJOMS

10

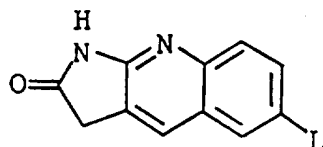
1,8 g metilo 4-hidroksibenzoato ir 0,2 g propilo 4-hidroksibenzoato ištirpinama 0,5 l verdančio vandens injekcijoms. Atvėsinus iki maždaug 50°C, į jį, maišant, pridedama 4 g pieno rūgšties, 0,05 g propileno glikolio ir 4 g v.s.d. Atšaldžius tirpalą iki kambario temperatūros ir papildžius reikiamu vandens injekcijoms kiekiu iki 1 l, gaunamas tirpalas, turintis 4 mg/ml v.s.d. Tirpalas sterilizuojamas filtruojant (U.S.P. XVII p. 811), po to išpilstomas į sterilias talpas.

15

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, apibūdinamas formule

5



(I),

10

farmacijoje įprastai naudojama jo druska arba stereo-
izomeras, kurioje

L yra radikalas, apibūdinamas formule $-O-Alk-(NH)_p-$
15 $C(=O)-R^1$, kur

Alk yra C_{1-6} alkandiilas,

p yra 0 arba 1; ir

20

R^1 yra hidroksigrupė, C_{1-4} alkiloksigrupė ar $-NR^2R^3$, kurioje

R^2 yra vandenilis ar C_{1-4} alkilas; ir

25

R^3 yra C_{3-7} cikloalkilas ar piperidinilas, kuris pasi-
rinktinai pakeičiamas C_{1-4} alkilu, fenilmetilu ar C_{3-7} cik-
loalkilmetilu;

30

R^2 ir R^3 sujungti kartu gali sudaryti piperazinilą,
pasirinktinai pakeistą C_{3-7} cikloalkilu, C_{3-7} cikloal-
kilmetilą, C_{1-6} alkilą, pasirinktinai pakeistą viena ar
dviem hidrosigrupėmis, 2,2-dimetil-1,3-diokso-
lanilmetilą, benzilą, halogenfenilmetilą, (ciklopen-
tiloksi)(metoksi)fenilmetilą, difenil C_{1-4} alkilą, piridi-
35 nilą, pirimidinilą ar fenilą, pasirinktinai pakeistą
 C_{1-4} alkiloksigrupe ar halogenu; arba

R^2 ir R^3 sujungti kartu gali sudaryti piperidinilą, pasirinktinai pakeistą imidazolilkarbonilu.

5 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 yra $-NR^2R^3$.

10 3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^2 ir R^3 sujungti kartu sudaro piperazinilą, pakeistą C_{3-7} cikloalkilmetilu.

15 4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-(cikloheksilmetil)-4-[4-[2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)oksi]-1-oksobutil]piperazinas ar 1-(cikloheksilmetil)-4-[5-[2,3-dihidro-2-okso-1H-pirol[2,3-b]chinolin-6-il)-oksi]-1-okso-pentil]piperazinas, farmacijoje įprastai naudojama jo druska arba stereoizomeras.

20 5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sudaryta iš farmacijoje naudojamo nešiklio ir, kaip veikliosios sudėtinės dalies, efektyvaus kiekio teigiamos inotropijos ir liuzitropijos junginio pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

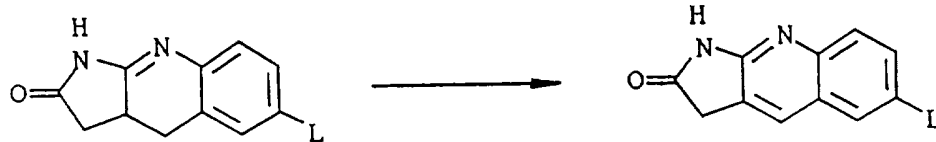
25 6. Farmacinės kompozicijos pagal 5 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiškai efektyvų kiekį apibūdinamo formule (I) junginio pagal bet kurį iš 1-4 punktų gerai sumaišo su farmaciniu nešikliu.

30 7. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

35 8. Junginio pagal bet kurį iš 1-4 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) paveikia tarpinį junginį, apibūdinamą formule (II), inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, esant dehidrinimo reagentui

5



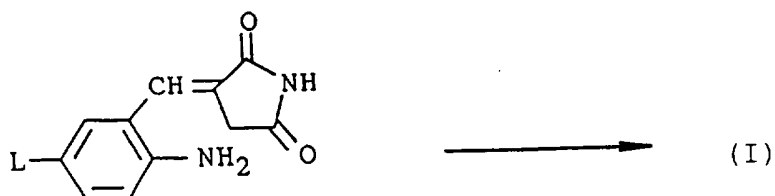
10

(II)

(I)

b) paveikia tarpinį junginį, apibūdinamą formule (III), inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, esant tinkamam katalizatoriui

15



20

(III)

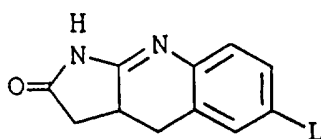
(I)

ir, jei reikalinga, paverčia formulės (I) junginius vienas kitu pagal žinomas funkcinių grupių transformavimo reakcijas, ir toliau, jei reikalinga, paverčia formulės (I) junginius jų druskomis, veikiant farmacijoje įprastai naudojama rūgštimi arba baze, arba priešingai, paverčia jų druskas laisvomis bazėmis arba laisvomis rūgštimis, veikiant šarmu arba rūgštimi, atitinkamai; ir/arba gauna jų stereoizomerus.

30

9. Junginys, apibūdinamas formule

35

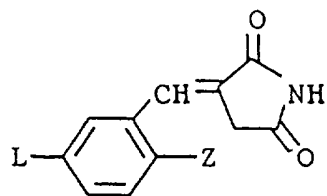


(II),

jo druska arba stereoizomeras, kurioje L yra apibrėžta formulėje (I) 1 punkte.

10. Junginys, apibūdinamas formule

5



10

jo druska arba stereoizomeras, kurioje L yra apibrėžta formulėje (I) 1 punkte ir Z yra nitrogrupė arba aminogrupė.