

(19)



(10) **LT 3604 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3604**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 231/56**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **IP872**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **SU 4743128, 1990 02 06**

(31, 32, 33) Prioritetas: **47620/89, 1989 02 07, IT**

(72) Išradėjas:

Bruno Silvestrini, IT
Leandro Baiocchi, IT

(73) Patento savininkas:

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.,
Viale Amelia 70, 00181 Roma, IT

(74) Patentinis patikėtinis:

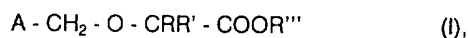
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

1-Benzil-3-hidroksimetilindazolo ir alifatinių 2-hidroksirūgščių eteriai

(57) Referatas:

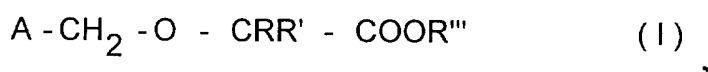
Junginys, atitinkantis formulę:



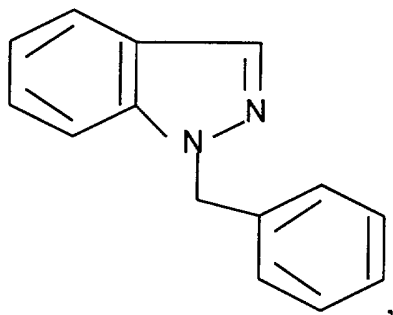
kurioje A, R, R' ir R''', įgyja reikšmes, nurodytas aprašyme, šių junginių druskos su farmaciškai priimtinais bazėmis, tarpiniai junginiai ir jų gavimo būdai, o taip pat farmacinės kompozicijos, į kurias įeina junginiai, atitinkantys I formulę.

Šis išradimas apima 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir alifatinių 2-hidroksirūgščių eterius, jų druskas su farmaciškai tinkamomis bazėmis, tarpinius junginius ir jų gavimo būdus, o taip pat farmacines kompozicijas, turinčias šiuos eterius.

Jei konkrečiau, tai šio išradimo pirmas tikslas yra gauti junginį, atitinkantį formulę:



kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, turintis formulę:

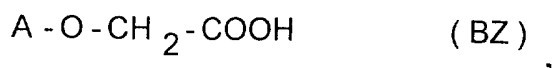


R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi ir yra H arba C₁-C₅ - alkilas, R'' yra H arba alifatinio prisotinto alkoholio su 1 - 4 anglies atomais liekana; jeigu R'' - H, tai (I) junginio druskas su farmaciškai priimtinais bazėmis.

Akivaizdu, kad jei R ir R' skirtingi, tai (I) formulę atitinkantis junginys gali būti vienintelio enantiomero pavidalu arba raceminio mišinio pavidalu. Tokiu būdu šis išradimas apima ir raceminius mišinius, ir individualius enantiomerus, gaunamus arba įprastais būdais išskiriant iš raceminių mišinių, arba stereospecifine sinteze. Jei pateiktuose pavyzdžiuose nėra ypatingų

nurodymų, tai pradinius junginius, turinčius asimetrišką anglies atomą, naudoja kaip raceminius mišinius.

Žinomas bendazako junginys, atitinkantis formulę:



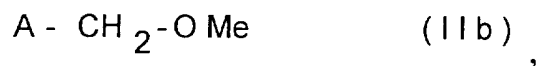
kurioje A įgyja anksčiau nurodytą reikšmę, pasižymintis priešūždegiminiu aktyvumu (JAV patentas Nr.3470194). Nenutrūkstamai keletą metų vykę šio junginio tyrimai parodė, kad bendazakas ir jo druskos, su farmaciškai tinkamomis bazėmis, yra aktyvūs gydant kai kurias dislepimijas (JAV patentas Nr.4352813), pigmentinį retinitą (EP Nr.B-131317) ir kataraktą (JAV patentas Nr.4451477), o taip pat buvo aptikta, kad bendazakas ir jo druskos gali sustabdyti kontaktinių linzių padrumzlėjimą (EP Nr.A-255967). Šis išradimas remiasi atradimu, kad metilo grupės (- CH₂ -) įvedimas tarp 1-benzilindazol-3-il (A) žiedo ir šoninės grandinės (O - CH₂ - COOH) keičia farmacines bendazako savybes, skirtingai nuo šio, I formulę atitinkantis junginys pasižymi nuskausminančiu aktyvumu (5 pavyzdys).

Antras šio išradimo tikslas yra I formulę atitinkančio junginio gavimo būdo sukūrimas ir šis būdas apima:

1) (a) junginio, atitinkančio formulę:



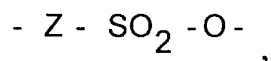
kurioje A yra nurodyta reikšmė ir Y-hidroksilas, reakciją pagal įprastas metodikas su šarminiu metalu arba jo tinkamais dariniais, susidarant alkoholiui, atitinkančiam formulę:



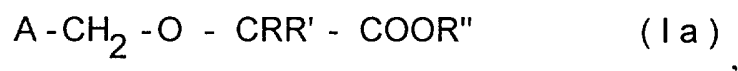
kurioje A turi anksčiau nurodytą reikšmę, Me - šarminio metalo atomas, ir toliau sekančią reakciją tarp II junginio ir junginio, atitinkančio formulę:



kurioje R ir R' turi anksčiau nurodytą reikšmę, X yra atskylanti grupė, išrinkta iš halogenų ir radikalų, atitinkančių formulę:



kurioje Z yra alkilas arba arilas, R'' yra C₁ - C₅ - alkilas, susidarant eteriui, atitinkančiam formulę:



kurioje A, R, R', R'' turi anksčiau nurodytą reikšmę; arba (b) junginio, atitinkančio formulę:

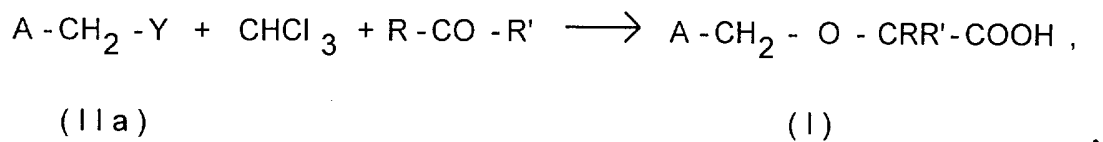


kurioje A ir X įgyja anksčiau nurodytas reikšmes, reakciją pagal įprastas metodikas su alkoholiu, atitinkančiu formulę:



LT 3604 B

kurioje R, R', R" ir Me turi anksčiau nurodytas reikšmes, susidarant eteriui, atitinkančiam formulę Ia; arba (c) junginio, atitinkančio formulę IIa, reakciją pagal įprastas metodikas su ketonu ir chloroformu, dalyvaujant šarmui pagal sekančią reakcijos lygtį:



kurioje A ir Y turi anksčiau nurodytas reikšmes, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi ir yra C₁-C₅ alkilas,

II) pageidaujant, esterio Ia hidrolizę pagal įprastą metodiką, susidarant I formulę atitinkančiai rūgščiai, ir

III) pageidaujant: (a) (I) formulę atitinkančios rūgšties druskų su farmaciškai tinkama baze arba (b) (I) formulę atitinkančios rūgšties ir sotaus alkoholio, turinčio 1-4 anglies atomus, esterio gavimą pagal įprastas metodikas.

1) (a) ir 1) (b) stadijos yra asimetrinių eterių gavimo būdas pagal Villiamson (J. March "Advanced Organic Chemistry", 3-leid., p. 342-344, 0-14 ir

0-16 reakcijos), kurį patariama įvykdyti, esant tinkamam tirpikliui, temperatūroje tarp kambario ir reakcijos mišinio virimo temperatūros per laiko tarpą, besitiesiantį nuo 18 minučių iki 48 valandų. Tinkamų tirpiklių pavyzdžiai yra aprotoniniai tirpikliai. Tipiški rekomenduojamų tirpiklių pavyzdžiai apima: tetrahidrofuraną, dimetilformamidą, tolueną ir jų mišinius.

IIb ir IIIb alkoholius rekomenduojama gauti reakcijose su metaliniu natriu, metaliniu kaliumi arba natrio hidridu, dalyvaujant tinkamam tirpikliui ir reakcijos mišinio temperatūrai svyruojant tarp kambario ir virimo temperatūrų per laiko tarpą trunkantį nuo 15 minučių iki 48 valandų.

LT 3604 B

Rekomenduojamų tirpiklių pavyzdžiai yra aprotoniniai tirpikliai. Tipiški rekomenduojamų tirpiklių pavyzdžiai apima: tetrahidrofurą, dimetilformamidą, tolueną ir jų mišinius.

Rekomenduojamos X reikšmės yra chloras, bromas ir Z-SO₂-O-, čia Z yra p-metilfenilas, fenilas ir metilas.

Stadiją 1) (c) rekomenduojama įvykdyti per laiko tarpą, trunkantį nuo 30 minučių iki 12 valandų, kai reakcijos mišinio temperatūra yra lygi virimo temperatūrai.

Stadiją (II) rekomenduojama įvykdyti šarmo vandeniniame arba vandens-alkoholio tirpale per laiko tarpą, trunkantį nuo 1 iki 48 valandų, kai tirpalo temperatūra yra tarp kambario ir virimo temperatūros.

Tipiški farmaciškai tinkamų neorganinių bazių pavyzdžiai, tinkami naudojimui III) (a) stadijoje, apima: šarminius arba žemės šarminius metalus, o jei konkrečiau: natrij, kalį ir kalcį. Tipiški farmaciškai tinkamų organinių bazių pavyzdžiai yra pirminiai ir antriniai aminai, pasirinktinai pakeisti hidroksilais ir/arba karboksilais. Konkretūs tokių organinių bazių pavyzdžiai yra: metilaminas, izopropilaminas, heksilaminas, dietilaminas, etanolaminas, 2-hidroksimetil-2-amino-1,3-propandiolas, gliukaminas, glicinas, alaninas, valinas, leucinas, izoleucinas, serinas, treoninas, asparagino rūgštis, gliutamino rūgštis, argininas, lizinas, cistinas, cisteinas, metioninas, fenilalaninas, tirozinas, triptofanas ir histidinas.

Tipiškiems alkoholio pavyzdžiams, rekomenduojamiems naudojimui III) (b) stadijoje, priklauso alkoholiai su tiesia grandine.

Dar vienas šio išradimo tikslas yra gavimas tarpinių junginių, atitinkančių formulę:

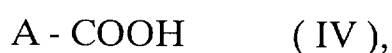


LT 3604 B

kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas ir V yra OH, OMe (Me - šarminio metalo atomas) arba atskylanti grupė, išrinkta iš halogenų arba arba radikalų, atitinkančių formulę: $Z-SO_2-O-$, kurioje Z - arilas arba alkilas.

Rekomenduojamoms atskylančioms grupėms priklauso bromas, chloras ir $Z-SO_2-O-$, čia Z yra p-metilfenilas, fenilas arba metilas.

II formulę ($A-CH_2-OH$) atitinkantis alkoholis gali būti gautas redukuojant rūgštį, atitinkančią formulę:



kurioje A įgyja anksčiau nurodytą reikšmę; arba jos alifatinį esterį pagal įprastą metodiką. Esterio redukciją rekomenduojama įvykdyti, naudojant tinkamą reduktorių, tokį kaip: ličio aliuminio hidridą, natrio bis-(2-metoksi-etoksi) aliuminio hidridą (70% toluene) arba kalcio tetra-(izopropoksi)alanatą (70% toluene), dalyvaujant tinkamam tirpikliui, kai reakcijos mišinio temperatūra yra tarp 0°C ir virimo temperatūros ir reakcijos laikas tęsiasi nuo 30 minučių iki 12 valandų. Tinkamų tirpiklių pavyzdžiai apima: dietilo eterį, tetrahidrofuraną, tolueną ir jų mišinius.

Atitinkami alkoholiatai ($V = OMe$), halogeno dariniai ($V = \text{halogenas}$) ir sulfoniniai eteriai ($V = O-SO_2-Z$) gali būti lengvai gaunami žinomais metodais.

Praktinėje medicinoje šio išradimo junginiai ir jų farmaciškai tinkamos druskos gali būti įvesti tokie, kokie yra, bet rekomenduojama juos įvesti farmacinių kompozicijų pavidale.

Todėl dar vienas šio išradimo tikslas yra tokios kompozicijos ir jos turi efektyvų kiekį vieno ar kelių, I formulę atitinkančių junginių arba jų druskų su farmaciškai tinkamomis organinėmis arba neorganinėmis bazėmis, mišinyje su skystais arba kietais farmaciškais užpildais, tinkamais

sistemingam įvedimui, pavyzdžiui: peroraliniam, rektaliniam ir parenteraliniam, arba vietiniam aerozolio pavidalu, arba oftalminiam.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti kietos, pavyzdžiui, tablečių, piliulių, kapsulių pavidalu arba pusiau kietos, tokios kaip žvakės, kremai ir tepalai, arba skystos, t.y. tirpalų, suspensijų ir emulsijų pavidalu.

Be tradicinių užpildų mišiniuose gali būti tinkami priedai, reikalingi tam tikriems farmaciniams tikslams, tokie kaip konservantai, stabilizatoriai, emulgatoriai, reguliuojančios osmosinį slėgį druskos, buferinės sistemos, paskanintojai ir dažikliai.

Jei būtina konkrečiam gydymui, į šio išradimo kompozicijas gali įeiti kiti suderinami aktyvūs komponentai, kurių įvedimas padeda gydymui.

Gydymo praktikoje šio išradimo įvedamo junginio efektyvus kiekis gali keistis plačiame intervale priklausomai nuo žinomų faktorių, tokių kaip: konkretaus gydymo būdo, farmacinės kompozicijos pavidalo, įvedimo būdo ir konkretaus taikomo išradimo junginio efektyvumo. Vienok, optimaliai efektyvus kiekis gali būti lengvai nustatytas įprastu būdu.

Farmacinės kompozicijos gali būti įprastu būdu pagamintos, remiantis farmacininko - chemiko praktika, naudojant, kai tai būtina, sumaišymą, granuliavimą ir presavimą arba komponentų sumaišymą ir ištirpinimą įvairiu būdu, gaunant galutinį reikiamą produktą.

Bendrai, esant sistemingam įvedimui, 1-junginys, geriausia, jei dozuojamas taip, kad jo gylis audiniuose siektų 10^{-5} - 10^{-3} m. Toks gylis paprastai pasiekiamas, kai dozės yra 0,5 - 100 mg/kg. Savo ruožtu, vietiniam vartojimui rekomenduojama naudoti farmacinės kompozicijas (kompresai akims, kremai, tepalai ir t.t.), turinčias 0,1 - 5 masės % junginio, atitinkančio 1 formulę arba atitinkamą jo farmaciškai priimtinos druskos kiekį.

Tolesnei išradimo iliustracijai žemiau pateikiami sekantys pavyzdžiai.

1 PAVYZDYS

a) 1-benzil-3-hidroksimetilindazolas

Į 2g ličio aliuminio hidrido suspensiją 50ml dietilo eterio maišant įlašinama 12,5g 1-benzil-3-indazol-karboksirūgšties etilo esterio (Von Auvers Schaich. Chem. Ber., 54, 1756, (1921)), esančio 30-yje mililitrų bevandenio tetrahidrofurano tirpale. Baigus lašinti, reakcijos mišinys 90 minučių virinamas. Ataušinus reakcijos mišinį įprastu būdu, susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir, perkristalinant likutį, gautą garinant tirpiklį, iš izopropilo alkoholio gauna 1-benzil-3-hidroksimetilindazolą (IIa junginys), lyd. temperatūra yra lygi 85^o-86^oC.

b) 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir glikolio rūgšties eteris.

Į viso 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo kiekio tirpalą, gauto anksčiau aprašytu būdu, 70 mililitrų tetrahidrofurano pridedama 2,4g natrio hidrido (60% suspensija alyvoje) ir reakcijos mišinį virina inertinių dujų (azotas) srovėje. Po to prideda 3,5g bromacto rūgšties tirpalą 40ml tetrahidrofurano ir reakcijos mišinį virina 90 minučių. Ataušinus, reakcijos mišinį apdoroja įprastu būdu ir parūgština. Perkristalinant gautą produktą iš izopropanolio gauna 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir glikolio rūgšties eterį (I junginys, R=R'=R''=H), lyd. temperatūra yra 136^o-138^oC.

2 PAVYZDYS

a) 1-benzil-3-chlormetilindazolas

1-benzil-3-hidroksimetilindazolo (11g, gavimas 1a pavyzdyje) ir 11,9g tionilo chlorido tirpalą 100ml tolueno virina 4 valandas. Išgarinus tirpiklį, gauna kietą nevalyto 1-benzil-3-chlormetilindazolo likutį (II junginys, $V=Cl$), kurį naudoja sekančioje stadijoje (b) papildomai neišvalę. Pavyzdžio, perkristalinto iš heksano, lyd. temperatūra yra 89^o-91^oC.

b) 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir pieno rūgšties bei jos etilo esterio paprastas eteris.

Į nevalyto 1-benzil-3-chlormetilindazolo, gauto anksčiau aprašytu būdu, ir 53g etilaktato verdantį tirpalą 100-e mililitrų dimetilformamido apytiksliai 60 minučių laikotarpyje dalimis prideda 2,7g natrio hidrido (60% suspensija alyvoje). Viską sudėjus, reakcijos mišinį dar 30 minučių virina, po to ataušina, atskiedžia vandeniu ir išsiskyrusį aliejų ekstrahuoja etilacetatu.

Gautas po išgarinimo likutis yra nevalytas etilo esteris (I junginys, $R=H$, $R'=CH_3$, $R''=C_2H_5$), kuris ištirpinamas 560g vandens - alkoholio mišinio (1:1) tirpale, turinčiame 3,4g NaOH. 4 valandas pavirinus, didesnę alkoholio dalį išgarina, likęs vandeninis tirpalas parūgštinamas ir, perkristalindami susidariusią kietą medžiagą iš heksano ir etilacetato mišinio, gauna 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir pieno rūgšties eterį (I junginys, $R=R''=H$, $R'=CH_3$), lyd. temperatūra yra 126^o-128^oC.

Arba prideda NaOH, esant kambario temperatūrai, o baigus pridėti, reakcijos mišinys pašildomas iki 40^o-50^oC.

Pagal 2(b) pavyzdžio metodiką, bet naudodami vietoj etilaktato metil-2-hidroksibutirata, metil-2-etil-2-hidroksibutirata ir metil-2-hidroksikaproata, galime gauti I formulę atitinkančius junginius su reikšmėmis R, R' ir R'', pateiktomis žemiau.

$R=H$; $R'=C_2H_5$, $R'''=CH_3$ (esteris) ir H (rūgštis);

$R=C_2H_5$, $R'=C_2H_5$, $R'''=CH_3$ (esteris) ir H (rūgštis);

$R=H$, $R'=C_4H_9$, $R'''=CH_3$ (esteris) ir H (rūgštis).

3 PAVYZDYS

1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir 2-hidroksi-2-metilpropano rūgšties eteris.

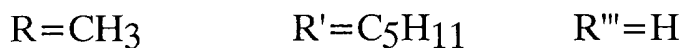
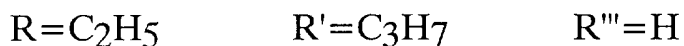
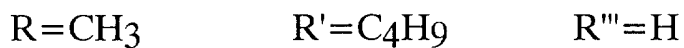
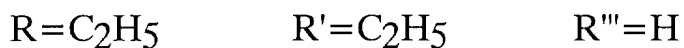
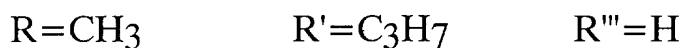
Į apvaliadugnę kolbą, turinčią galingą maišiklį, paeiliui įpila 1,9g NaOH, 10g acetono ir 2,38g 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo, gauto anksčiau aprašytu būdu. Po to prideda 1,6g chloroformo (egzoterminė reakcija) ir mišinį 2 valandas šildo vandens inde. Papildomai įpilama vandens, reakcijos mišinį perplauna etilacetatu ir parūgština. Gautą produktą perkristalinius iš heksano ir etilacetato mišinio (1:1), gauna 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir 2-hidroksi-2-metilpropano rūgšties eterį (I junginys, $R=R'=CH_3$, $R'''=H$), lyd. temperatūra yra 132° - 134°C.

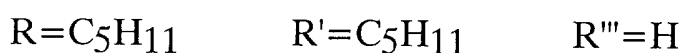
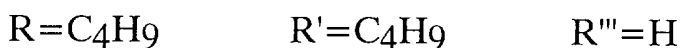
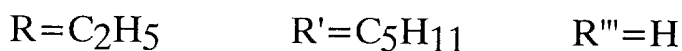
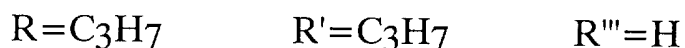
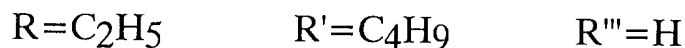
4 PAVYZDYS

1-benzil-3-hidroksimetilindazolo ir 2-hidroksi-2-etilpropano rūgšties eteris.

Į 5,9g 1-benzil-3-hidroksimetilindazolo, gauto anksčiau aprašytu būdu, 12g NaOH ir 35ml metiletilketono suspensiją per 30 minučių įlašinamas 6ml chloroformo ir 6,8ml metiletilketono tirpalas. Baigus lašinti, reakcijos mišinį 60 minučių virina. Po to ataušina, papildo vandeniu, vandeningą fazę atskiria ir parūgština. Susidariusį aliejų ekstrahuoja dietilo eteriu ir, išgaravus tirpikliui, gauna alyvą, kuri sukietėja ir, kurią perkristalinus iš heksano ir etilacetato mišinio (1:1), gauna 1-benzil-2-hidroksimetilindazolo ir 2-hidroksi-2-etilpropano rūgšties eterį (I junginys, $R=CH_3$, $R'=C_2H_5$, $R'''=H$), lyd. temperatūra yra 115^o-116^oC.

Pagal 4 pavyzdžio metodiką, bet naudodami 2- ir 3-pentanoną, 2- ir 3-heksanoną, 2-, 3- ir 4-heptanoną, 3-oktanoną, 5-nonanoną ir 6-undekanoną vietoj metiletilketono, gauna I formulę atitinkantį junginį su reikšmėmis R, R' ir R''', pateiktomis žemiau.





5 PAVYZDYS

Šio išradimo junginio nuskausminantis aktyvumas gali būti atskleistas bandyme su karšta plokšte, o taip pat bandyme su pelių išsitempimu, veikiant fenilchinonui.

A. Bandymas su karšta plokšte

Nuskausminantis aktyvumas išbandomas pagal metodiką Woolf ir MacDonald (J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300, 1944), Eddy ir kt. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 121, 1950), Janssen ir Jagenean (j. Pharm. Pharmacol. 9, 381, 1957), kuri buvo modifikuota.

1. Bandymo su "Karšta plokšte" įrengimai: katalogo Nr.7250 firmos Ugo Basile (Cornerio-Varese-Italy).

Elektriniu būdu, pasitelkus bateriją, įšildomas visas aliumininės plokštelės paviršius. Temperatūrinis reguliatorius jaučia plokštelės temperatūrų pokytį ir

reguliuoja įtampą, kad plokštelė minimaliai perkaistų. Potenciometru galima nustatyti norimą temperatūrą tarp 45°C - 62°C ($\pm 0,2^{\circ}\text{C}$).

2. Diskomforto sukūrimas.

Pelė (viena) patalpinama ant plokštelės, įšildytos iki $55 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Kad žvėrelis išliktų "bandymo aikštelėje", naudojamas skaidrus cilindras iš perspekso, kurio diametras 19cm ir aukštis 13cm. Žvėrelio diskomfortas pasireiškia viena iš sekančių reakcijų (Eddy ir kt., J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 121, 1950):

- užpakalinių letenėlių atitraukimas (S),
 - užpakalinių letenėlių padų išsukimas ir aplaižymas (L),
 - "šokis" palei ribojantį cilindrą (D),
 - vienos iš užpakalinių letenėlių pakėlimas ir prispaudimas prie kūno (A).
- Taip reaguojama mažėjant vaisto nuskausminančiam poveikiui:
- pašokimas, stengiantis ištrūkti iš apribojančio cilindro (J).

3. Reagavimo trukmės išmatavimas.

Reagavimo trukmė išmatuojama su įtaisytu elektroniniu taimeriu, skaičiuojančiu kas 0,1s ir paleidžiamu pedaliniu jungikliu. Taimeris įjungiamas tuo momentu, kai pelė patenka ant plokštelės, ir išjungiamas, kai žvėrelis pradeda reaguoti vienu iš anksčiau aprašytų būdų. Iškart po to žvėrelis nuo plokštelės nuimamas ir pažymimas laikas sekundėmis, atitinkantis taimerio parodymus ir pažymėtas simboliais (S; D; L; A; J), atitinkančiais nurodytas reakcijas (žiūr. į 2 punktą).

4. Laiko matavimas.

-Bazinis matavimas: du matavimai, neįvedus vaisto, esant 20 ir 10 minučių trukmei. Šių dviejų matavimų vidutinė reikšmė yra "normalus reagavimo laikas" (Jansen ir Jagenean, J. Pharm. Pharmacol., 9, 381, 1957).

-Matavimas įvedus vaistą. Matuojama įvedus vaistus ir esant 10-20-30-40-50-60-90-120 minučių trukmei.

-Matavimo laiko prailginimas. Maksimali matavimo laiko prailginimo trukmė negali viršyti 30s, kad nebūtų pažeistos žvėrelio letenėlės. Jei praėjus nustatytam laikui nereaguojama, žvėrelis nuo plokštelės nuimamas ir laiko vietoje pažymima ">30", skaičius 30 naudojamas skaičiavimuose (Eddy ir Leimbach. J. Pharm. Exp. Ther. 107, 385, 1953).

5. Teigiamos reakcijos.

ED₅₀ paskaičiavimui šis parametras reiškia "baigtinį tašką" ir yra nustatomas sekančiu būdu (Jansen ir Jagenean, J. Pharm. Pharmacol., 9, 381, 1957): reakcija yra teigiama, jei reakcijos laikas, bent jau vieną kartą >30 arba, bent jau 3 matavimuose 3 arba daugiau kartų yra didesnis už normalų reakcijos laiką.

6. Bandomosios grupės ir vaisto įvedimas.

Kiekvienam produktui ir kiekvienai dozei suformuojamos grupės po du žvėrelius. Maksimalus jų skaičius yra 14. Vaistą dažniausiai įveda į pilvukus arba po oda.

B. Bandymai, kai pelės išsitempia, veikiant fenilchinonui.

LT 3604 B

Eksperimentuojama su pelėmis pagal modifikuotą metodiką Henderson ir Forsaith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 125,237, 1959).

Skausmą sukelianti medžiaga: 0,08% (20mg / 25ml) fenilchinono (2-fenil-1,4-benzochinono), suspenduoto kukurūzų aliejuje pagal Loux, Smith ir Salem (Arzneim, Forsch. 28, 1644, 1978).

-Bandomųjų žvėrelių grupės ir fenilchinono įvedimas. Suformuoja grupes po 4 peles (20-30g) ir kiekvieną pelę pažymi pikrino rūgštimi (prisotintas alkoholio tirpalas). Kiekvienam žvėreliui parenterališkai įvedamas fenilchinonas (10 ml/kg kiekvienam žvėreliui, kurio masė didesnė nei 25g ir 0,25 ml kiekvienam žvėreliui, kurio masė mažesnė nei 25g), ir jie patalpinami į skaidrų plastikinį narvelį (23,5 x 13, 7 x 13,1 cm) ir, įvedus fenilchinoną, 20 minučių stebimi.

-Išsitemimų skaičiaus įvertinimas. Kiekvieno žvėrelio išsitemimų skaičių stebėtojas registruoja skaitikliu, veikiančiu jį įjungus.

Išsitemimai klasifikuojami taip:

-pilnas = pilvo srities susitraukimas, periodiškas kūno persikreipimas ir užpakalinių letenėlių ištempimas;

-pusinis = pilvo srities susitraukimas ir dalinis kūno persikreipimas.

Stebėtojas kiekvienus du susitraukimus registruoja kaip vieną.

-Vaisto įvedimas. Įvedus fenilchinoną, esant 30 arba 20 minučių trukmei, produktai įvedami peroraliai (os) arba po oda (sc). Kiekvienoje grupėje trims gyvūnėliams įvedami skirtingi produktai; ketvirtajam įvedamas nešiklis.

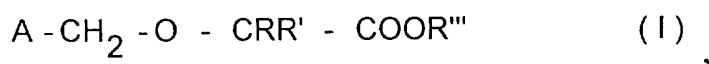
3 pavyzdyje esančio junginio ir nuorodinio vaisto veikimas pelių reagavimui bandymuose su fenilchinono ir karštos plokštelės taikymu pateiktas toliau sekančioje lentelėje.

Produktas	Dozė, mg/kg	Fenilchinonas		Karšta plokštelė	
		pelų skaičius	% konvulsijų inhibavimas	pelų skaičius	% latentinės būsenos trukmės padidėjimas
3 pavyzdžio junginys	25 os	14	22	-	-
	50 os	24	23 (1)	-	-
	100 os	24	38 (2)	-	-
	400 os	-	-	8	0
Acetilo salicilinė rūgštis	30 os	11	0	-	-
	60 os	13	25 (1)	-	-
	120 os	11	43 (2)	-	-
	240 os	13	56 (2)	8	0
Morfijus	0,5 sc	9	52 (2)	8	42 (1)
	1sc	10	89 (2)	8	94 (2)
Bendazakas	100 os	11	5	-	-
	200 os	-	-	8	0

Statistinis įvertinimas palyginus su kontrole (Student's test ir nesutampančių kreivių metodas): (1) p 0,05; (2) p 0,01 - nebuvo bandyta.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

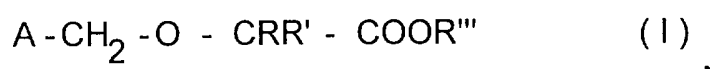
1. Junginys, atitinkantis formulę:



kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi ir yra H arba C₁-C₅ - alkilas, R'' yra H arba alifatinio prisotinto alkoholio su 1-4 anglies atomais liekana, ir jeigu R''-H, tai jo druskos su farmaciškai tinkamomis bazėmis.

2. Junginys, atitinkantis I formulę pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R ir R' yra metilas, o R'' yra vandenilis.

3. Junginio, atitinkančio I formulę pagal 1 punktą,

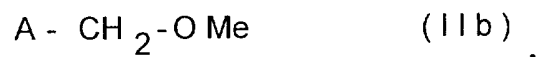


kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi ir yra H arba C₁-C₅ - alkilas, R'' yra H arba alifatinio prisotinto alkoholio su 1-4 anglies atomais liekana, ir jeigu R''-H, tai jo druskos su farmaciškai priimtinais bazėmis, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro:

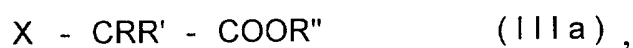
I) a) junginio, atitinkančio formulę:



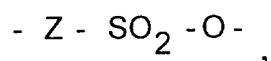
kurioje A atitinka anksčiau nurodytą reikšmę ir Y yra hidroksilas, reakciją pagal įprastas metodikas su šarminiu metalu arba jo tinkamu dariniu, susidarant alkoholiui, atitinkančiam formulę:



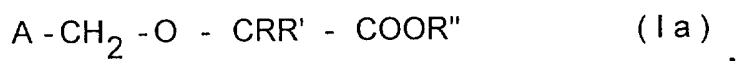
kurioje A atitinka anksčiau nurodytą reikšmę ir Me yra šarminio metalo atomas, su po to sekančia reakcija tarp IIb junginio ir junginio, atitinkančio formulę:



kurioje R ir R' atitinka anksčiau nurodytas reikšmes, X yra atskylanti grupė, išrinkta iš halogenų ir radikalų, atitinkančių formulę:



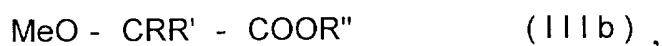
kurioje Z yra alkilas arba arilas, R'' yra C₁-C₅ - alkilas, susidarant eteriui, atitinkančiam formulę:



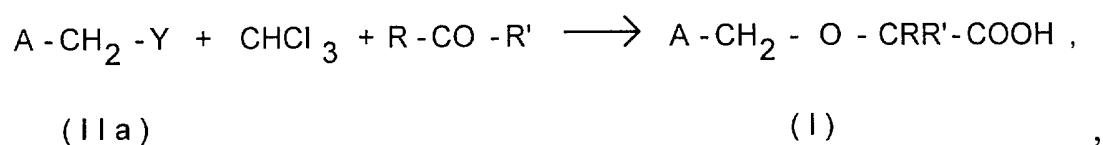
kurioje A, R, R', R'' atitinka anksčiau nurodytas reikšmes; arba b) junginio, atitinkančio formulę:



kurioje A ir X atitinka anksčiau nurodytas reikšmes, reakcija pagal įprastas metodikas su alkoholiu, atitinkančiu formulę:



kurioje R, R', R'' ir Me atitinka anksčiau nurodytas reikšmes, susidarant eteriui, atitinkančiam Ia formulę ; arba c) junginio, atitinkančio IIa formulę, reakcija pagal įprastas metodikas su ketonu ir chloroformu, dalyvaujant šarminio metalo hidroksidui, atitinkamai pagal šią reakcijos lygtį:



kuioje A ir Y įgyja anksčiau nurodytas reikšmes, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi ir yra C₁- C₅ - alkilas,

II) jei būtina, esterio Ia hidrolizė pagal įprastą metodiką, gaunant atitinkamą rūgštį, atitinkančią (I) formulę, ir

III) jei būtina, I formulę atitinkančios rūgšties druskos su farmaciškai tinkama baze, arba I formulę atitinkančios rūgšties (b) ir sotaus alifatinio alkoholio su 1-4 anglies atomais esterio, gavimas

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1) (a) ir 1) (b) stadijos įvykdomos atitinkamame tirpiklyje, reakcijos mišinio temperatūrai esant tarp kambario ir virimo temperatūros, per laiko tarpą, besitęsiantį nuo 15 minučių iki 48 valandų.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis pagal savo prigimtį yra aprotoninis.

6. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis išrenkamas iš tetrahidrofurano, dimetilformamido, tolueno ir jų mišinių tarpo.

7. Būdas pagal bet kurį iš 3-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad IIb ir IIIb alkoholiatai yra gaunami reakcijoje su metaliniu natriu, metaliniu kaliu arba natrio hidridu tinkamame tirpiklyje, reakcijos mišinio temperatūrai esant tarp kambario ir virimo temperatūros, per laiko tarpą, besitęsiantį nuo 15 minučių iki 48 valandų.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis pagal savo prigimtį yra aprotoninis.

9. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis išrenkamas iš tetrahidrofurano, dimetilformamido, tolueno ir jų mišinių tarpo.

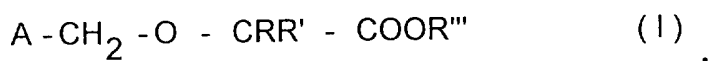
10. Būdas pagal 3-9 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra chloras, bromas ir $Z-SO_2-O-$, kur Z yra p-metilfenilas, fenilas ir metilas.

11. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I) (c) stadija yra įvykdoma, kai reakcijos mišinio temperatūra yra lygi virimo temperatūrai, per laikotarpį, besitęsiantį nuo 30 minučių iki 12 valandų.

12. Būdas pagal bet kurį iš 3-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (II) stadija yra įvykdoma per 1-48 valandas, vandeniniame arba vandens-alkoholio

šarmo tirpale ir esant reakcijos mišinio temperatūrai tarp kambario ir virimo temperatūros.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i ^{turi} tuo, kad efektyvų junginio, atitinkančio formulę:



kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi, ir yra H arba C₁-C₅ - alkilas, R'' yra H arba alifatinio sotaus alkoholio su 1-4 anglies atomais liekana, ir jeigu R'' yra H, tai jo druskų su farmaciškai priimtinomis bazėmis, kiekį mišinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu.

14. Tarpinis junginys, atitinkantis formulę:



kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, V yra OH, OMe (Me yra šarminio metalo atomas) arba atskylanti grupė, išrinkta iš halogenų ir radikalų tarpų, atitinkančių formulę: Z-SO₂-O-, kurioje Z - arilas arba alkilas.

15. Tarpinis junginys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskylanti grupė yra chloras, bromas arba Z-SO₂-O-, kur Z yra metilas, fenilas arba p-metilfenilas.

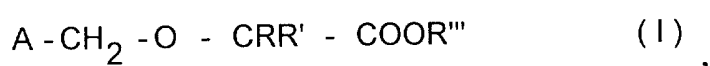
16. Tarpinio junginio, atitinkančio II formulę, pagal 14 ir 15 punktus, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, atitinkantį II formulę, kurioje V yra hidroksilas, gauna redukuodami rūgštį, atitinkančią formulę:



kurioje A atitinka anksčiau nurodytą reikšmę; arba jos alifatinį esterį, padedant reduktoriui, išrinktam iš grupės, kurią sudaro: ličio aliuminio hidridas, natrio bis-(2-metoksi-etoksi) aliuminio hidridas (70% toluene) arba kalcio tetra-(izopropoksi)-alanatas (70% toluene) tinkamame tirpiklyje, reakcijos mišinio temperatūrai esant tarp 0°C ir virimo temperatūros, kai reakcijos trukmė nuo 30 minučių iki 12 valandų.

17. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis parenkamas iš grupės, kurią sudaro: dietilo eteris, tetrahidrofuranas, toluenas ir jų mišinys.

18. Junginys, kurio formulė:



kurioje A yra 1-benzilindazol-3-ilo žiedas, R ir R' gali būti vienodi arba skirtingi, ir yra H arba C₁-C₅ - alkilas, R'' yra H arba alifatinio sotaus alkoholio su 1-4 anglies atomais liekana, arba jei R'' yra H, tai jo farmaciškai priimtina druska su farmaciškai priimtina baze, skirtas ligonių gydymui.