

(19)



(10) **LT 3979 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3979**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 215/30**
A61K 31/045

(21) Paraiškos numeris: **IP1719**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **SU 4743539, 1990 03 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8901060, 1989 03 28, SE**

(72) Išradėjas:

Otto Agne Torsten Olsson, SE
Peter Juhan Pedaja, SE
Leif Aake Svensson, SE
Carl Bertil Waldeck, SE
Kjell Ingvar Leopold Wetterlin, SE

(73) Patent savininkas:

AB Draco, Box 34, S-221 00 Lund, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

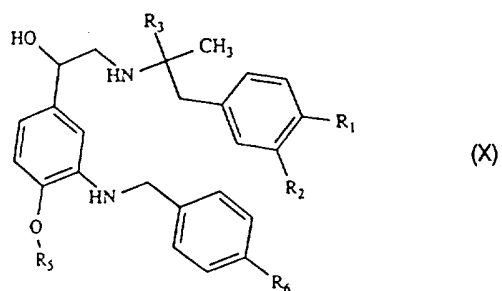
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji bronchospazmolitiniai junginiai, jų gavimo būdas ir panaudojimas
farmaciniuose preparatuose

(57) Referatas:

Nauji broncholitiniai junginiai X formulės:



ir jų farmaciškai priimtinos druskos, kurioje R_1 ir R_2 yra vienodi arba skirtingi ir kiekvienas iš jų yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , halogenas arba R_1 ir R_2 kartu sudaro $-O-CH_2-O-$ arba $-O-CF_2-O-$ grandinę;
 R_3 yra H arba CH_3 ;
 R_5 yra H arba $-CO-R_7$;
 R_6 yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 arba halogenas;
 R_7 yra linijinės arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 16 anglies atomų, arilas, $-NHCH_3$ arba $-N(CH_3)_2$, o taip pat jų panaudojimas bei gavimo būdas.

Sis išradimas susijęs su naujais terapškai aktyviais junginiais, jų gavimo būdais, savo sudėtyje jų turinčiomis farmacinėmis receptūromis bei su jų panaudojimu medicinoje. Konkrečiai kalbant, šį išradimą atitinkantys junginiai pasižymi bronchospazmolitiniu poveikiu ir juos galima efektingai panaudoti įvairios kilmės chroniškų obstrukcinių plaučių susirgimų, o ypač astminių būsenų gydymui. Būdami reikiamos stereocheminės konfigūracijos, šie junginiai po jų įkvėpimo ilgiau išlaiko savo terapinį veiksmingumą ir pasižymi silpnesniais pašaliniais poveikiais, ypatingai mažesniu širdies veiklos stimuliavimo poveikiu.

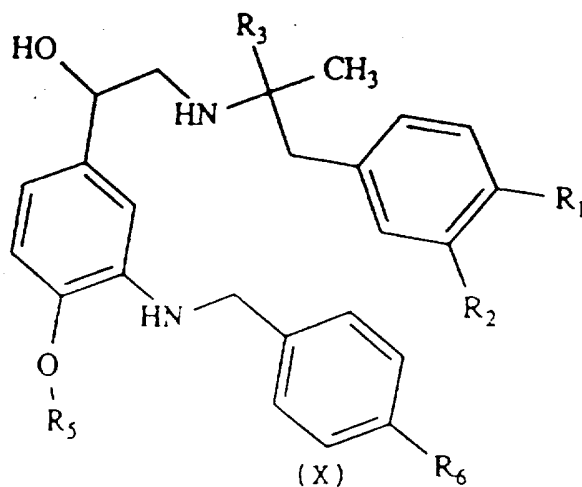
Išradimo padarymo prielaidos

Pageidautina išrasti tokius išplečiančius bronchus agentus, kurie ilgiau už rinkoje sutinkamus preparatus išlaikytų savo veiksmingumą. Ilgesnio veiksmingumo dėka astma sergantiems pacientams būtų galima pasiūlyti deramą apsaugą tiek nakties metu, tiek ir ankstyvą rytą, kada paprastai astma vargina labiausiai. Šiuo metu inhaliacinėje terapijoje vartojami išplečiantys bronchus vaistai (fenoterolis, salbutamolis, terbutalinas bei bitolterolis) paprastai išlieka veiksmingi tik 4-6 valandas. Dėl to jie, pavartoti prieš miegą, negali būti laikomi derama apsaugos priemone nakties metu. Bitolterolis aprašytas Kass I. ir Mingo T.S. leidinyje "Chest 1980, 78:283" skyrelyje, pavadintame "Nauja ilgalaikio veiksmingumo išplečianti bronchus priemonė, pasižyminti mažesniu chronotropiniu poveikiu". JAV patente 4.072.760 aprašyti junginiai, struktūriškai labai artimi aprašytiems šioje paraiškoje, tačiau jų veiksmingumas yra trumpalaikis.

Literatūroje aprašyti bandymai gauti ilgalaikio veikimo bronchospazmolitiškai aktyvius junginius, pvz., formoterolį, salmeterolį. Vienok, sudėtinga rasti tokius bronchospazmolitiškai aktyvius junginius, kurie po labai susmulkinto preparato įkvėpimo aerozolio pavidalu bent jau 12 valandų išliktų veiksmingi klinikinė prasme. Taip pat pageidautina, kad šie junginiai tvirtai susiliėtų su plaučių audiniais ir to dėka į bendrąją apytaką patektų tikrai nedideli aktyvaus junginio kiekiai. Tai įgalintų iki minimumo sumažinti sisteminių pašalinių poveikių, tokių kaip širdies plakimo dažnumas bei virpuly, atsiradimo pavojų.

Trumpas išradimo apibūdinimas

Nustatyta, kad nauji formulę (X) atitinkantys junginiai



ir farmaciškai priimtinos jų druskos, kurioje R_1 ir R_2 yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas iš jų yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , halogenas arba R_1 ir R_2 kartu sudaro $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ arba $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ grandinę;

R_3 yra H arba CH_3 ;

R_5 yra H arba $-\text{CO}-R_7$;

R_6 yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 ar halogenas;

R_7 yra linijinės arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 16 anglies atomų, arilas, $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ar $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

yra labai veiksmingi ir pasižymi ilgalaikiu bronchospazmolitiniu poveikiu, ypatingai pastebimu jo vietinio poveikio plaučiams atveju, pvz., po šių junginių įkvėpimo aerozolio ar smulkių pusrų pavidalu.

Aukščiau pateiktą formulę (X) atitinkančiame junginyje:

arilu yra grupė, turinti nuo 3 iki 6, pageidautina, 6 anglies atomus, o halogenu yra fluoras, chloras arba bromas. Farmacine prasme šį išradimą ypatingai atitinkančiomis druskomis yra druskos su rūgštimis. Jos gali būti gautos sugebančių sudaryti tokias druskas junginių sąveikos su fiziologine prasme priimtina organine ar neorganine rūgštimi metu. Tinkamų organinių rūgščių pavyzdžiais yra acto, fumaro, citrinos, vyno, maleino, suksino ir benzoinė rūgštys. Tinkamų neorganinių rūgščių pavyzdžiais yra druskos rūgštis, bromo vandenilio, sieros rūgštis bei fosforo rūgštis.

Šį išradimą atitinkantiems junginiams taip pat būdingi silpnesni nepageidaujami kardiovaskuliariniai pašaliniai poveikiai. Tiek farmakologinis šių naujų junginių veiksmingumas, tiek ir jo trukmė stipriai priklauso nuo stereometrinės konfigūracijos prie asimetrinio benzilinio anglies atomo feniletanolamino grandinėje ir prie asimetrinio anglies atomo pakaitale prie azoto. Optimalaus farmakologinio poveikio galima susilaukti tik R konfigūracijos benzilo padėtyje atveju. Optimaliam veiksmingumui pasiekti reikalinga pakaitalu prie azoto esančios grupės S tipo konfigūracija.

Geriausiai šį išradimą atitinkančiais junginiais yra tokie, kuriuose R_1 ir R_2 sudaro $-OCH_2-O-$ arba $-O-CF_2-O-$ grandinę;

R_3 yra H arba CH_3 ;

R_5 yra H ir

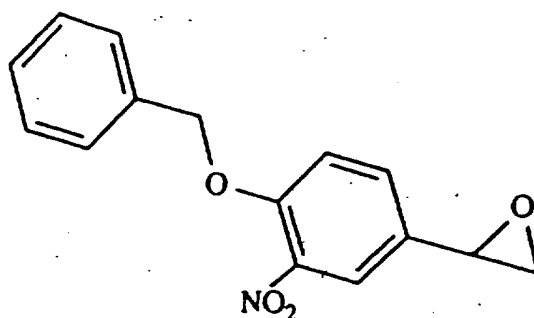
R_6 yra OCH_3 .

Ypatingai tinkamais šį išradimą atitinkančiais junginiais yra raceminiai 1-[(4-oksi)-3-(p-metoksioksibenzilamino)-fenil]-2-[(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)etil)-amino]etanolio mišiniai (R,S + S,R izomerai) ir (R,R + S,S izomerai).

Pačiu tinkamiausiu šį išradimą atitinkančiu junginiu yra 1-(R)-(4-oksi)-3-(p-metoksibenzilamino)fenil-2-[1(1-(S)-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)etil)amino]-etanolio izomeras.

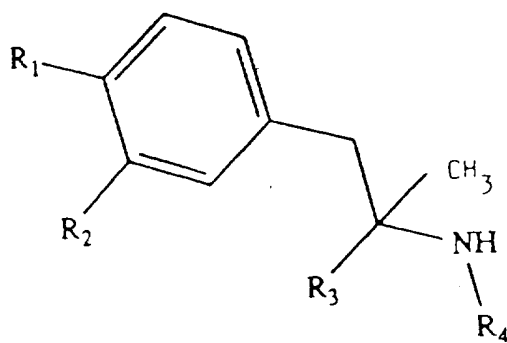
Gavimas

Formulę (X) atitinkantys junginiai gaunami, formulę (V) atitinkančiam 4-benziloksi-3-nitrostirolų oksidui



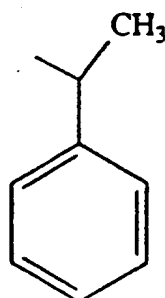
(V)

reaguojant su junginiu, atitinkančiu formulę (VI),

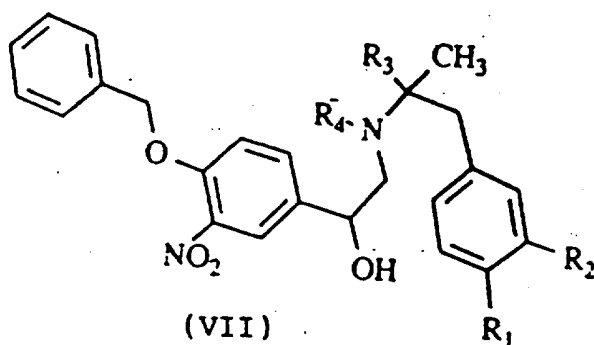


(VI)

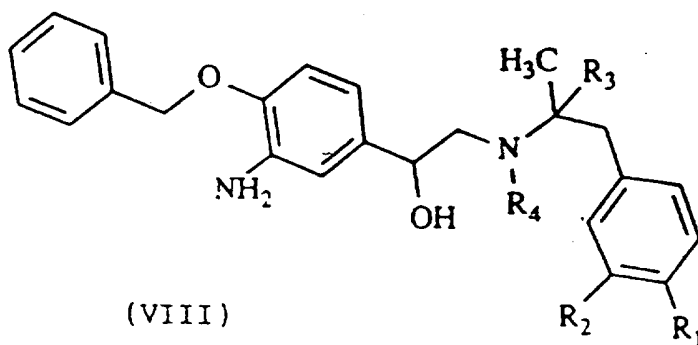
kurioje R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R_4 yra H arba



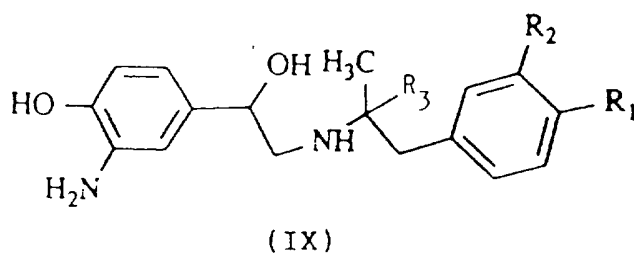
susidaro junginys, atitinkantis formulę (VII),



kurioje R_1 , R_2 , R_3 ir R_4 turi aukščiau nurodytas reikšmes. Toliau vyksta formulę (VII) atitinkančio junginio hidrinimas, kurio metu arba tiesiogiai arba per junginį, savo sudėtimi atitinkantį formulę (VIII)

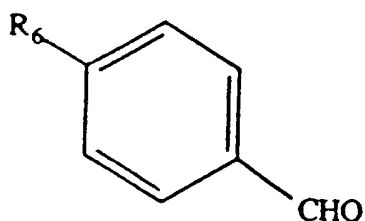


gaunamas junginys, atitinkantis formulę (IX)

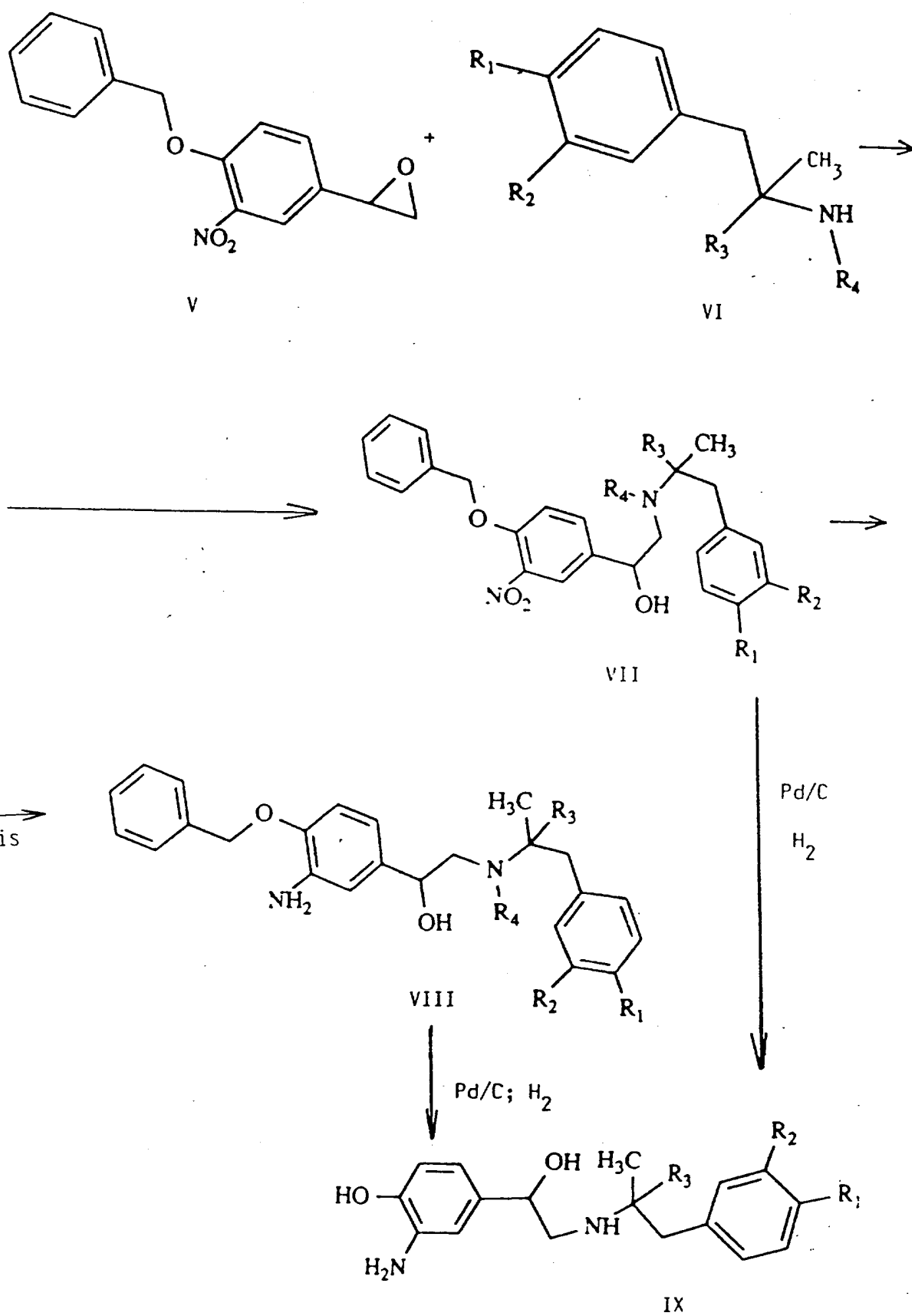


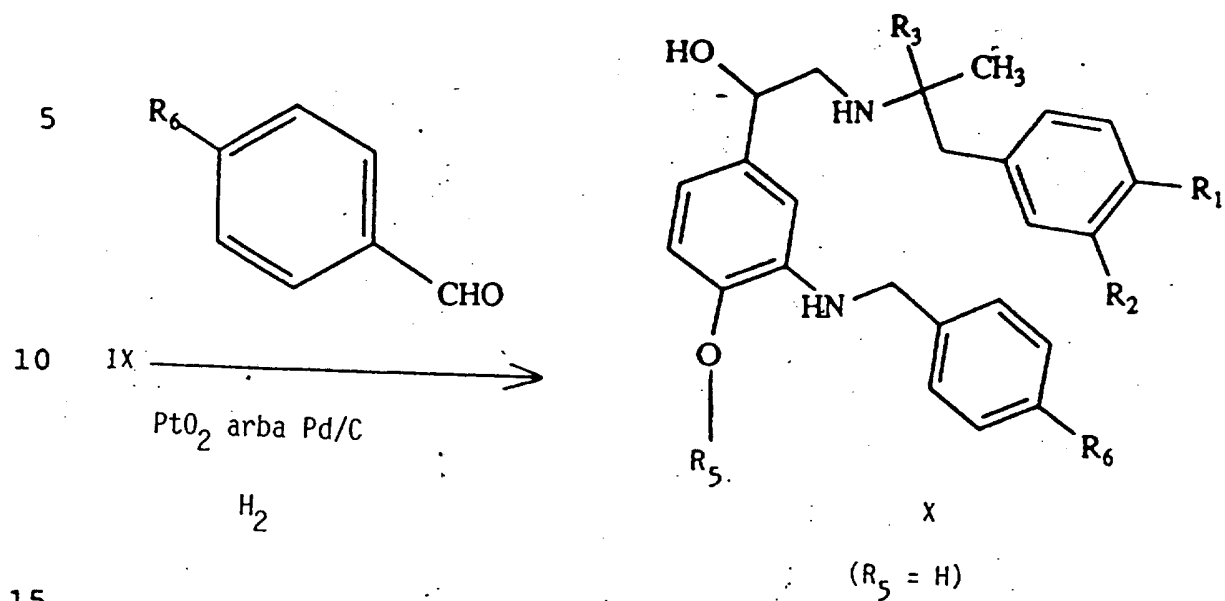
kurioje R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Po to formulę (IX) atitinkantis junginys reaguoja su junginiu, atitinkančiu formulę



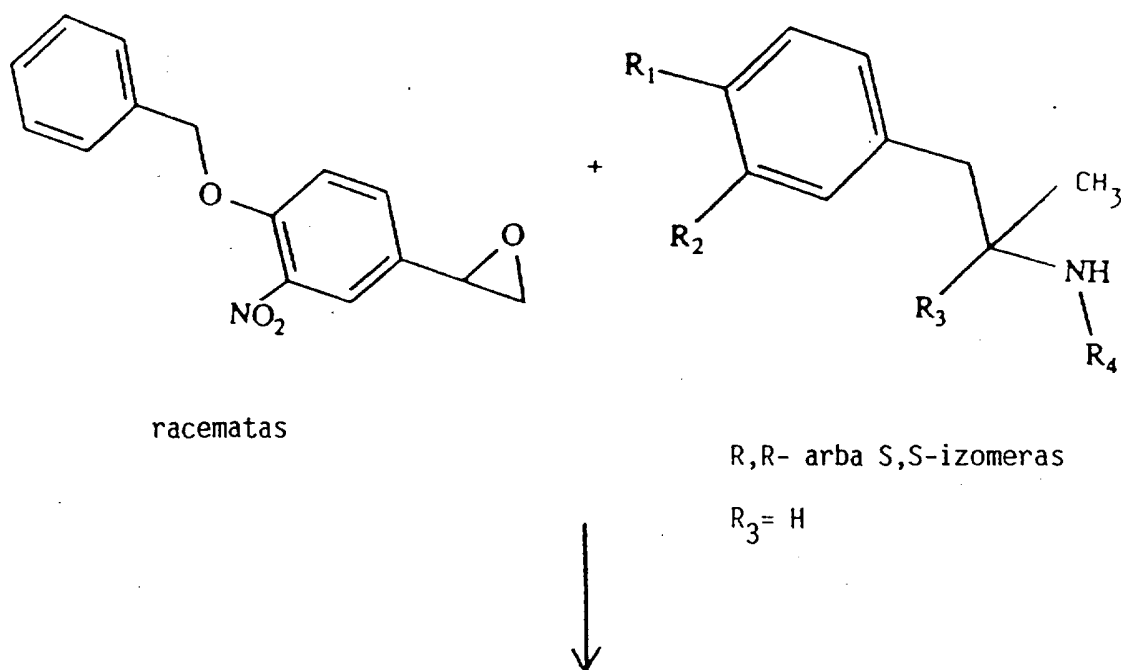
kurioje R_6 turi aukščiau nurodytą reikšmę, esant PtO_2 arba Pd/C ir Pd/H . Gaudamas junginys, atitinkantis formulę (X), kurioje R_5 reiškia vandenilį, o R_1 , R_2 , R_3 ir R_6 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau arba gryno izomero arba įvairių galimų stereoizomerų mišinių pavidalu, apie ką kalbama toliau.

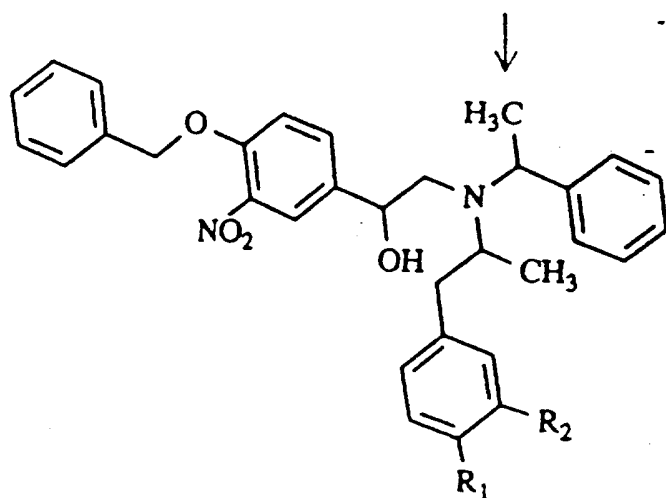
Bendrasis gavimo būdas



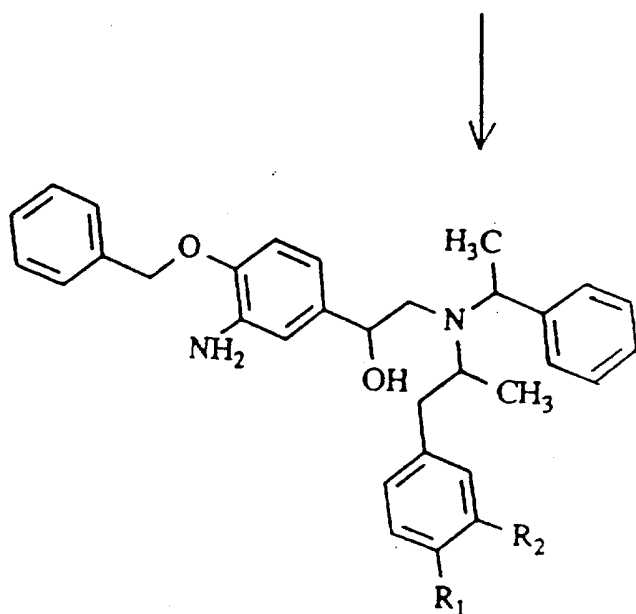
Būdas A

Šiuo būdu gaunami gryni stereoizomerai bei epimerai, besiskiriantys savo konfigūracija tik prie benzilo padėties. (R₁, R₂ ir R₆ turi aukščiau nurodytas reikšmes).

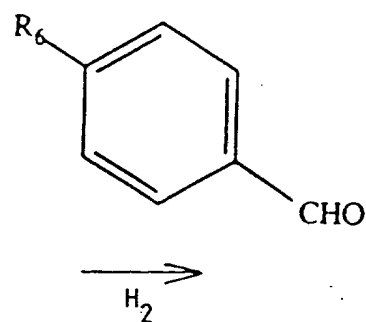
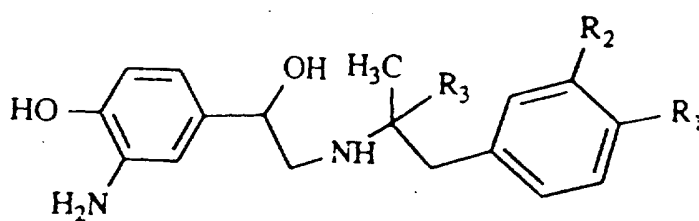


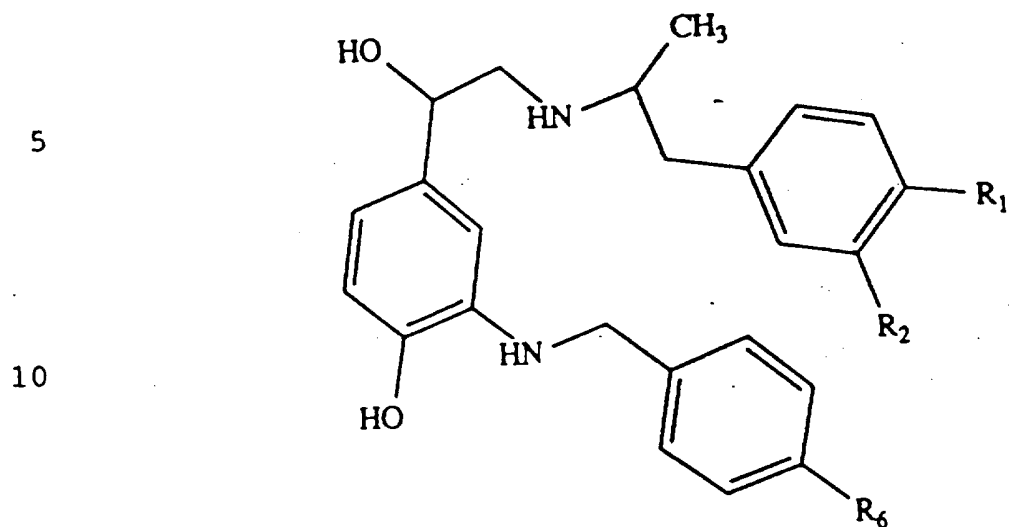


Diastereomerai atskiriami
kristalizavimo arba chro-
matografijos būdu



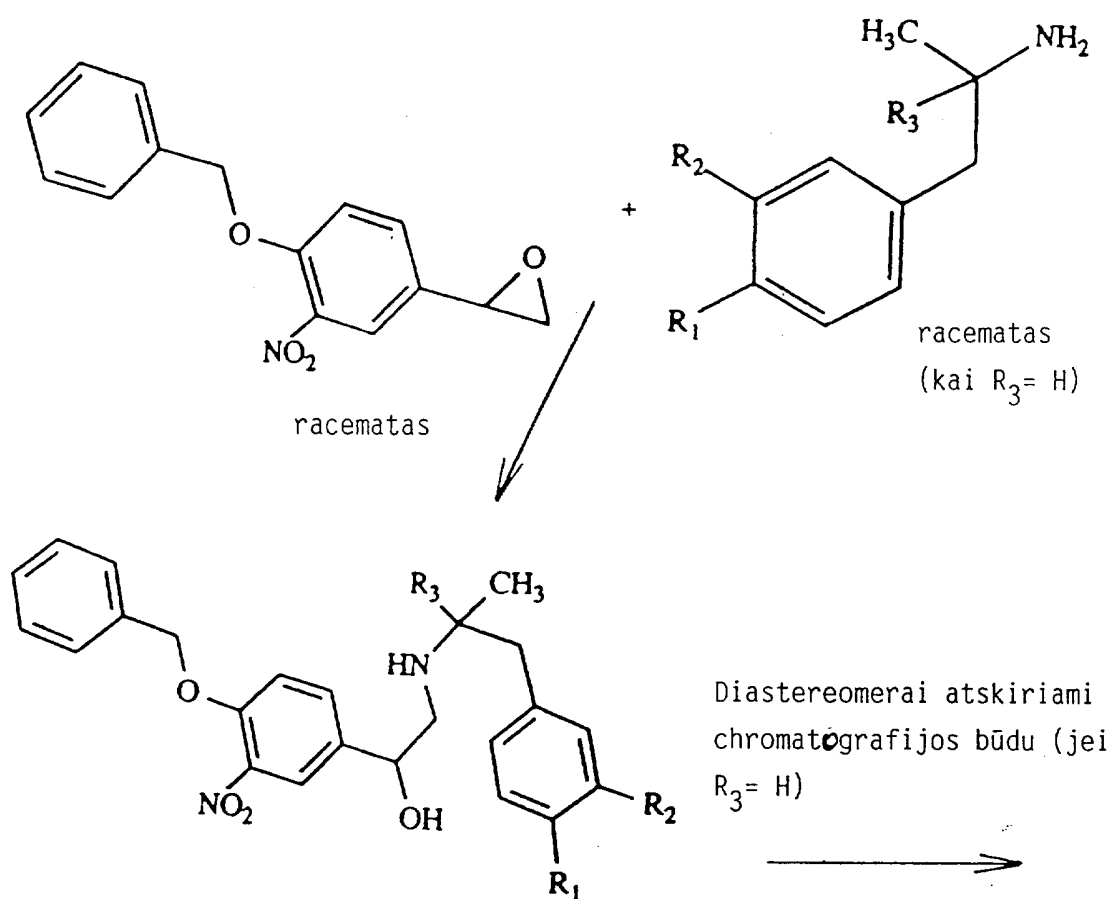
Toliau diastereomerai
atskiriami chromatogra-
fijos būdu

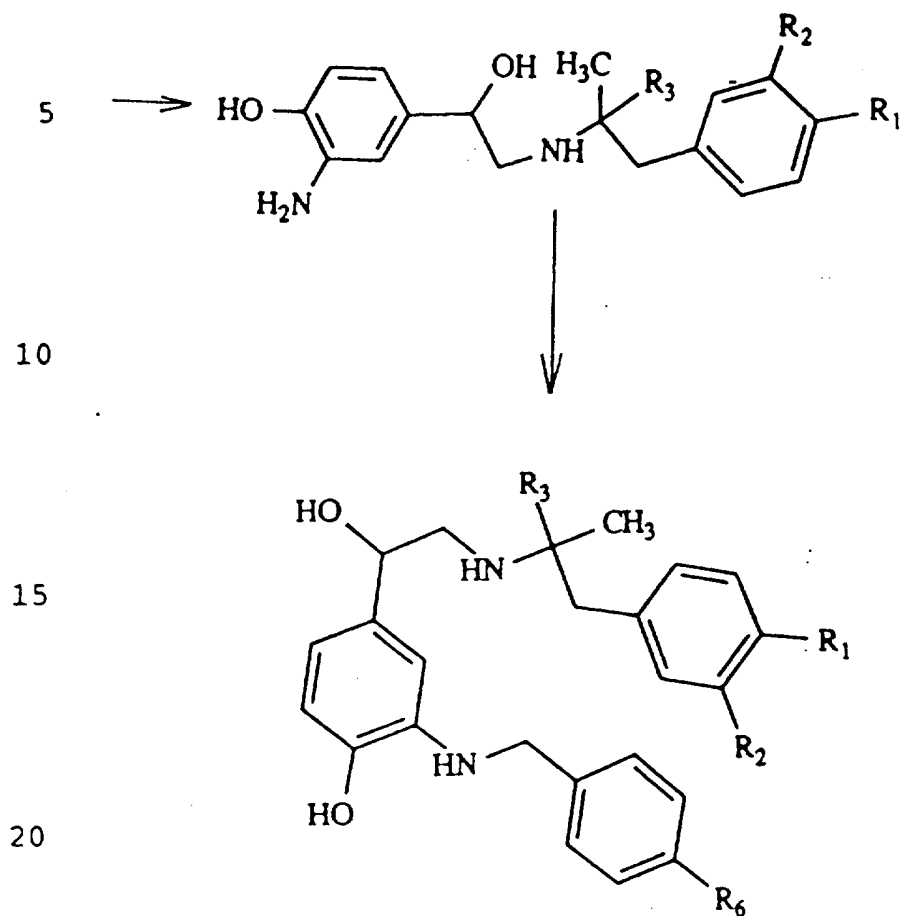




Būdas B

Šiuo būdu gaunami racematai bei jų mišiniai (R_1 , R_2 , R_3 ir R_6 turi aukščiau nurodytas reikšmes).





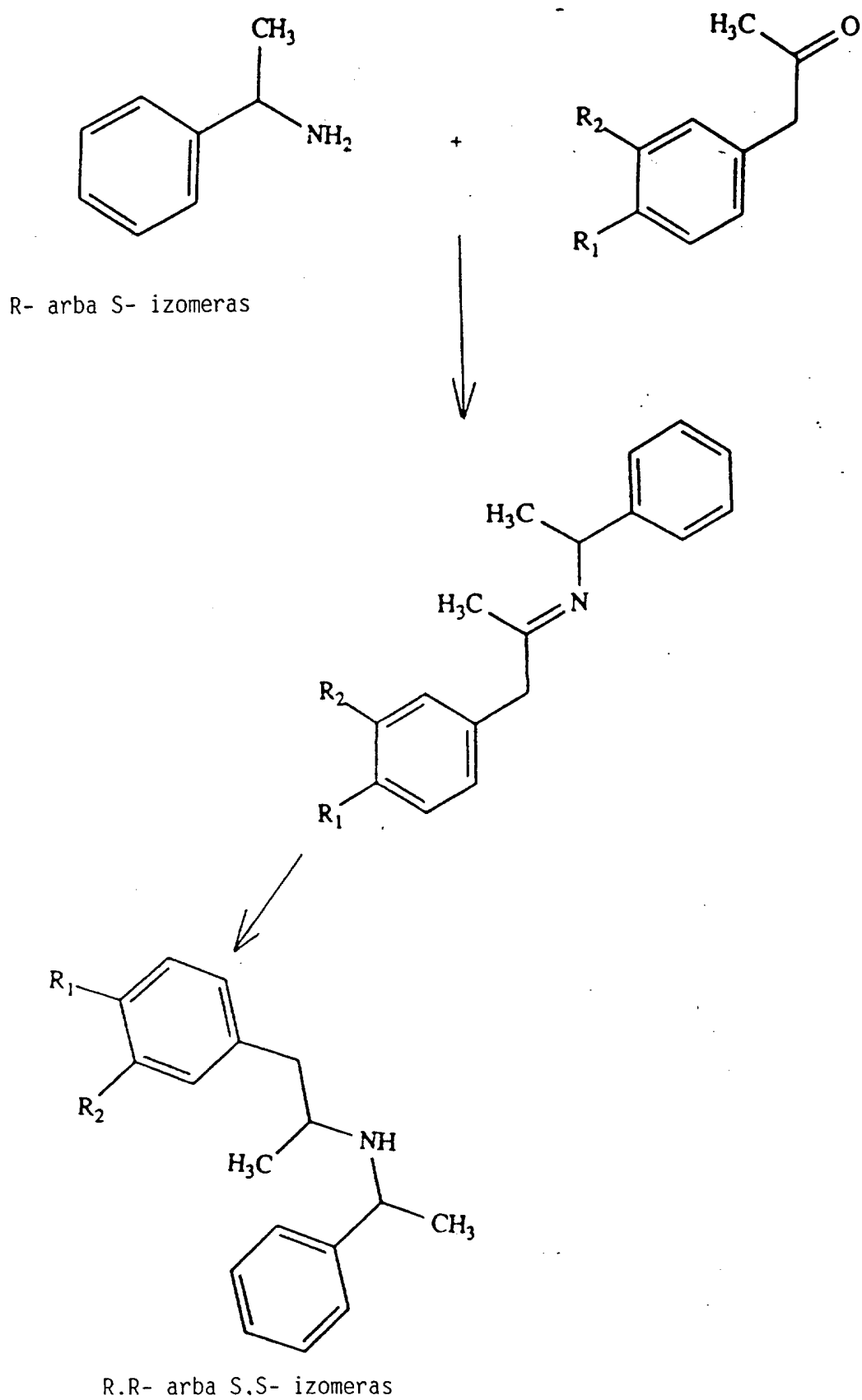
Pradinių junginių gavimas

Aminai VI

Būdas C. Grynų enantiomerų gavimas.

Įvykdoma pakeistų 1-fenil-2-propanonų reakcija su R- arba S-metilbenzilaminu. Po to seka imino redukavimas, panaudojant Renėjaus nikelį ir atitinkamai susidaro grynį R, R- arba S,S- aminai.

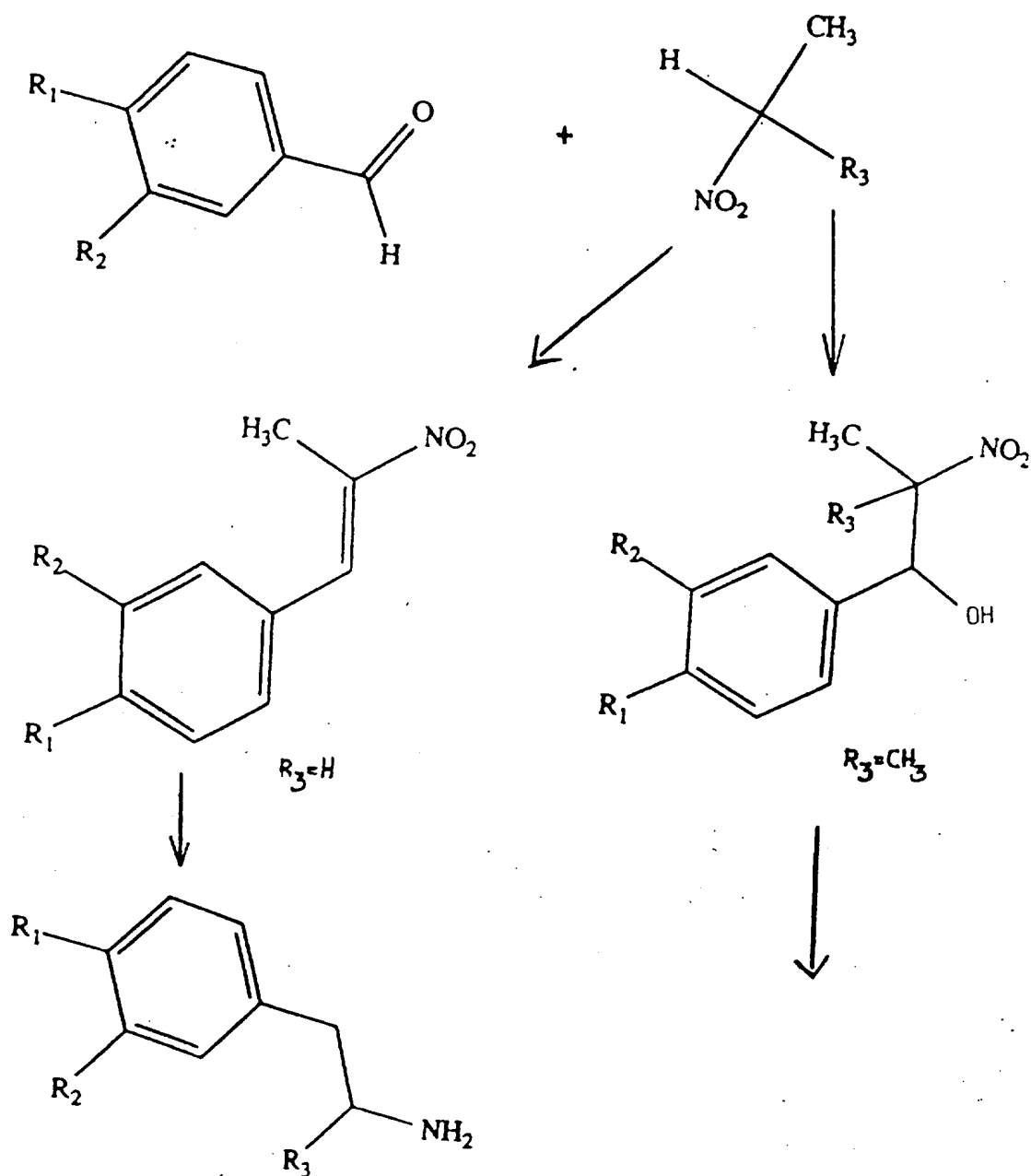
R₁ ir R₂ turi aukščiau nurodytas reikšmes.

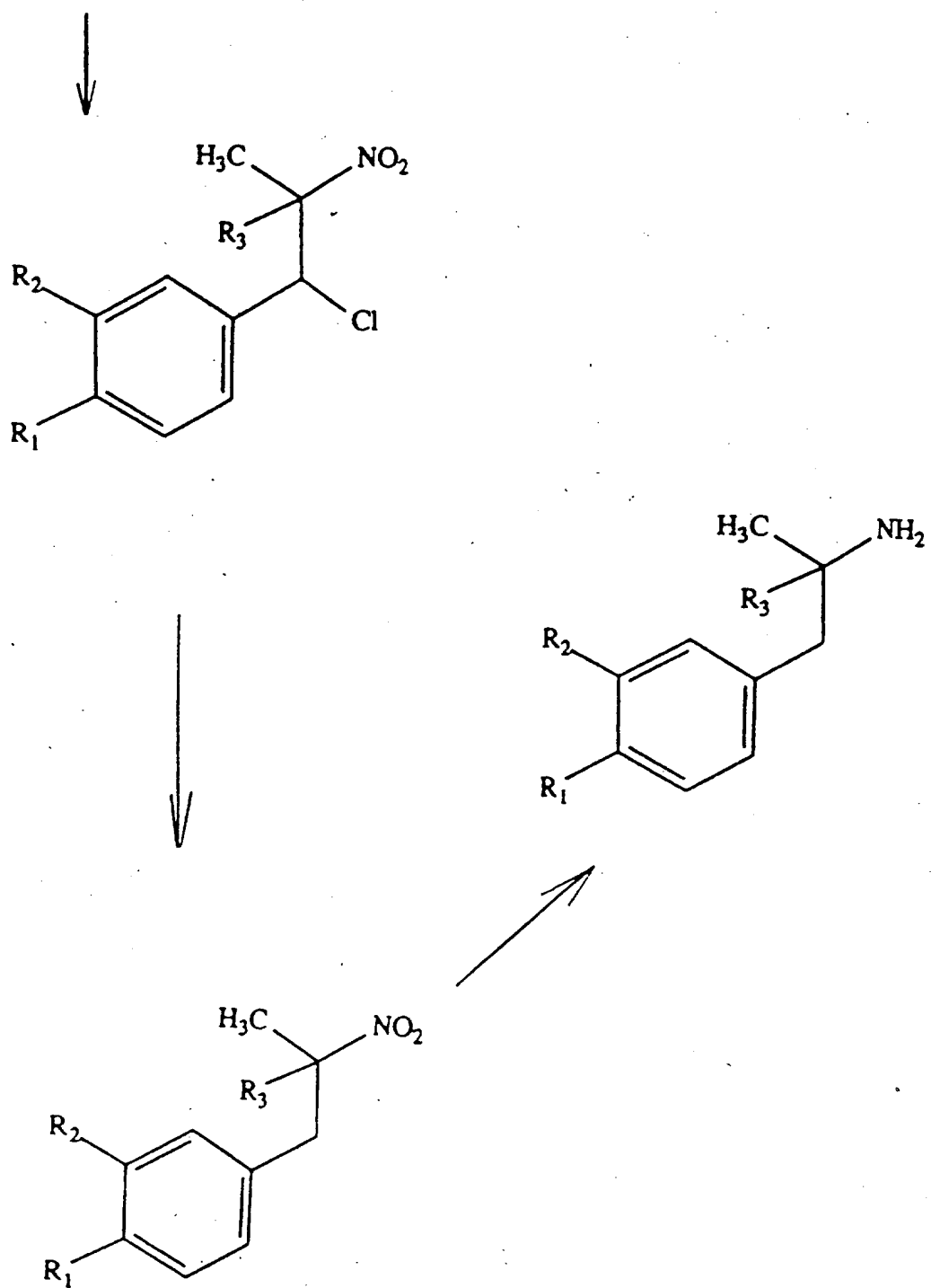


Būdas DRaceminių aminių VI gavimas

Įvykdoma pakeistų benzaldehidų reakcija su nitroalkanu. Po to sekančio redukavimo metu gaunamas aminas.

R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes.





Epoksidas

Raceminis 4-benziloksi-3-/nitrostirola oksidas gaunamas Kaiseo ir kt. leidinyje J.Med.Chem. 17,49 (1974) aprašytu būdu.

PavyzdžiaiPavyzdys 1 (Gavimas A būdu)

1-(R)-(4-oksi-3-(metoksibenzilamino)fenil)-2-((1-(S)-metil-2-(3,4-metilendioksifenil) etilamin-etanolis (X).

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(N-metilbenzil-1-metil-2-(3,4-metilen-dioksifenil)etilaminetanolio (VII) R, S, S- ir S, S, S- izomerai.

23,9 g (88 mmol) 4-benziloksi-3-nitro-stirola oksido (V) ir 24,9 g (88 mmol) (S,S)-N-1-fenetil-1-(1,3-benzodioksol-5-yl)-2-propanamino(VI) 15 valandų maišomi 150°C temperatūroje azoto atmosferoje. Nevalytas produktas ištirpinamas etilo acetate, papildomai įpilama koncentruotos druskos rūgšties. Tirpalą išgarinus, gaunamas kietas nevalytas hidrochloridas. Po perkristalizavimo iš etilo acetato gaunama 17,3 g S,S,S- ir R,S,S- izomerų (85:15). Atlikus motininio tirpalo koncentravimą, gaunama 2,9 g nevalytų R,S,S- ir S,S,S- izomerų (70:30). Ant silikagelio atliekama momentinė koncentruoto motininio tirpalo (petrolia eteris/etilo acetatas (2,5:1) chromatografija duoda 21,3 g izomerų mišinio santykiu 70:30. Po pakartotinai atliktos momentinės chromatografijos arba chromatografijos, panaudojant MeCN ant silikagelio, atitinkamai gaunami gryni R,S,S- ir S,S,S- izomerai.

BMR; (R,S,S,- izomerai, CdCl_2);

7,85 (d, 1H), 7,54-6,33 (m, 15H), 5,87 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,58 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,06-2,54 (m-4H), 2,09 (dd, 1H), 1,50 (d, 3H), 0,96 (d, 1H).

(S,S,S- izomerai);

7,79 (d, 1H), 7,47-6,28 (m, 15H), 5,89 (dd, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,84-2,39 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

Tokiu pat būdu gaunami ir R,R,R- bei S,R,R,- izomerai.

1(4-benziloksi-3-aminofenil)-2-(N-metilbenzil-1-metil-2-(3,4-metilen-dioksifenil) etilamin-etanolio (VIII) R,S,S,- ir S,S,S- izomerai.

10,8 g (20 mmol) atitinkamo nitrojunginio (izomerų R,S,S ir S,S,S santykis 70:30) ištirpinami 250 ml metanolio. Į tirpalą įdėjus 23 g (100 mmol SnCl_2 bei $2\text{H}_2\text{O}$, jis kaitinamas iki 60°C temperatūros. 50-ties minučių laikotarpiu dalimis įpilama 400 mg NaBH_4 . Pamašius dar 40 minučių 60°C temperatūroje, atliekamas tirpalo koncentravimas iki 150 ml. Po to įpilama 350 ml 0,5 N vandeninio NaOH tirpalo, o dar vėliau – 200 ml dietilo eterio. Po tolimo vandeninės fazės ekstrahavimo didesniu dietilo eterio kiekiu, džiovinimo bei garinimo gaunama 7,9 g tepalingo produkto. Atlikus chromatografiją (MeCN ant silikagelio), gaunama 4,5 g gryno R,S,S- izomero ir 1,5 g S,S,S- izomero.

BMR (R,S,S- izomeras, CdCl_3);

7,46-6,33 (m, 16H), 5,87 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,54 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,05-2,02 (m, 5H), 1,50 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

7,43-6,25 (m, 16H), 5,85 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,81-2,36 (m, 4H), 1,41 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

R,S,S- izomeras gaunamas, įvykdžius reakciją tarp 0,58 ml acetilo chlorido ir 180 ml metanolio. Po to įdedama 4,5 g bazės ir garinama. Praplovus dietilo eteriu, druskos pavidalu gaunama 4,3 g monohidrochlorido. Tokiu pat būdu gaunami ir S,R,R- bei R,R,R- izomerai.

(R)-1-(3-amino-4-hidroksifenil)-2-[(S)-1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)etilamino] etanolis (IX).

4,3 g (8 mmol) aukščiau nurodyto (R,S,R- izomero) junginio hidrochlorido pavidalu ištirpinama 75 ml metanolio. Įpilama 0,3 g 10% Pd/C. Po to seka 5 valandų trukmės mišinio hidrinimas 405 kg/cm^2 (40 svarų [kv. colį] slėgyje. Tirpalas filtruojamas ir panaudojamas sekančioje stadijoje. Tokiu pat būdu gaunami ir S,S,S- bei R,R,R- izomerai.

1-(R)-(4-hidroksi-3-(p-metoksibenzilamino)fenil)-2-[(1(S)-metil-2-(3,4-metilendioksi-fenil)etil)amino] etanolis (X).

2 ml (16 mmol) p-anizaldehido pilama į anksčiau gautą R,S,S- izomero (IX) tirpalą metanolyje. Po 30 minučių trukmės virinimo su grįžtamu šaldytuvu papildomai įdedama 30 mg PtO₂ ir gautasis mišinys 1,5 valandos hidrinamas esant 506,25 kg/cm² (50 svarų [kv. colį] slėgiui. Gaunama 2,3 g nevalyto (90% grynumo) produkto). Atlikus bazės chromatografiją (CHCl₃/silikagelis) ir papildomai įpylus H₂SO₄/Et OH, sulfato pavidalu gaunama 1,2 g grynos (IV) medžiagos.

BMR (R,S- izomeras, DMSO).

7,3-6,40 (m, 10H), 5,99 (s, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,08 (bs, 1H), 2,89-2,44 (m ir DMSO), 0,99 (d, 3H).

Tokiu pat būdu gaunami ir (X), S,S-S,R- bei R,R- izomerai.

BMR (S,S- izomeras).

7,31-6,42 (m, 10H) 5,98 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,90-2,45 (m ir DMSO), 1,02 (d, 3H).

Pavyzdys 2. Gavimas B būdu

1-(4-hidroksi-3-(p-metoksibenzilamino) fenil)-2-[(1-metil-2(3,4-metilen-dioksifenil)etil)amino] etanolio (R,S- bei S,R- izomerų) racematų gavimas.

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-((1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)etil) amino)-etanolis (VII) (įvairūs R,R- R,S-, S,S- bei S,R izomerų mišiniai).

1,4 g (5 mmol) (R/S)-4-benziloksi-3-nitrostirola oksido ir 1,1 g (6 mmol) (R,S)-1-(3,4-metilendioksifenil)-2-amino propano (VI) 20 valandų virinami su grįžtamu šaldytuvu 10 ml metanolio. Po metanolio išgarinimo, nevalytas izomerų mišinys ištirpinamas dietilo eteryje. Įvykus R,S- ir S,R- izomerų kristalizacijai, gaunama 0,4 g racemato (R,R- bei S,S- izomerai pašalinami);

BMR (CDCl₃);

7,8 (d, 1H), 7,5-6,5 (m, 10H), 5,9 (s, 2H), 4,6 (dd, 1H), 3,0-2,5 (m, 15 H), 1,2 (d, 3H).

Atlikus racemato hidrinimą (Pd/C-EtOH), gaunamas atitinkamas aminofenolis (IX). Toliau anksčiau aprašytu būdu jis reaguoja su p-anizaldehidu. Gaunami aukščiau aprašyto junginio (X) racematai (R,S- + S,R- izomerai). R,R- + S,S izomerų mišinys gaunamas iš anksčiau pašalinto izomerų mišinio (VII).

Bendroji formulę (X) atitinkančių junginių gavimo metodika

Atitinkamo nitro junginio (VII) hidrochloridas ištirpinamas etanolyje. Papildomai įdėjus 10% Pd/C, kambario temperatūroje tęsiamas hidrinimas, kuris trunka 4-20 valandų ir atliekamas esant 506,25 kg/cm² (50 svarų į kv. colį) slėgiui. Katalizatorius nufiltruojamas ir papildomai įdedama benzaldehido arba p-metoksibenzaldehido. Po 1 valandos trukmės virinimo su grįžtamuoju šaldytuvu papildomai įdedama PtO₂ ir hidrinimas tęsiamas toliau. Jis trunka arba 5-24 valandas esant 1 atmosferos slėgiui arba 45 minutes esant 506,25 kg/cm² (50 svarų į kv. colį) slėgiui. Nevalytas hidrochloridas plaunamas eteriu, pagrindas surenkamas į etilo acetatą ir išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant santykiu 10:2 paruoštą chloroformo-metanolio mišinį. Po to nevalytas pagrindas paverčiamas hidrochloridu ar sulfatu.

Pavyzdys 3

1-(4-hidroksi-3-benzilamino-fenil-2-(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)-etilamino)-etanolis (X).

(izomerų R,S + S,R + R + S + S,S- mišinys)

Iš 2,4 g nitro junginio VII, 0,7 g Pd/C, 1,1 g benzaldehido ir 40 mg PtO₂ gaunama 1,2 g hidrochlorido.

BMR: (DMSO-D₆ kaip tirpiklis ir standartas) δ; 7,4-6,4 (m, 11H), 6,01 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,1-2,9 (m, 4H), 1,10 (d, 3H).

Pavyzdys_4

1-(2-hidroksi-3-p-metoksibenzilamino-fenil)-2-(1-metil-2-(3,4-dimetok-sifenil)-etilamino)-etanolis (X).

(izomerų R,S + S,S mišinys).

Iš 5,2 g nitro junginio VII, 0,5 g Pd/C, 3,0 g p-metoksibenzaldehido ir 50 mg PtO₂ gaunama 1,0 g produkto hidrochlorido pavidalu.

BMR: (kaip ir aukščiau) d; 7,28 (d, 2H), 7,0-6,5 (m, 8H), 4,6 (m, 1H), 4,22 (2H), 3,74 (9H), 3,7-2,8 (m), 1,2 (d, 3H).

Pavyzdys_5

1-(4-hidroksi-3-p-metoksibenzilamino-fenil)-2-(1,1-dimetil-2-(3,4-metil-endioksifenil)-etilamino)-etanolis (X).

(R,S racematas).

Iš 5,0 g nitro junginio VII, 0,3 g Pd/C, 4,9 ml p-metoksibenzaldehido ir 30 mg PtO₂ gaunama 3,1 g produkto hidrochlorido pavidalu.

BMR: (kaip ir aukščiau) d; 7,3 (d, 2H), 6,9-6,4 (m, 8H), 6,0 (s, 2H), 5,93 (m, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,73 (bd, 1H), 4,25 (2H), 3,70 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,89 (bm ir s, 5H), 1,19 (s, 3H).

Pavyzdys_6

1-(4-hidroksi-3-p-metoksibenzilamino-fenil)-2-(1-metil-2-(p-metoksifenil)-etilamino)-etanolis (X).

(R,S + S,S mišinys).

Iš 7,7 g nitro junginio (VII), 0,3 g Pd/C, 6,5 g p-metoksibenzaldehido ir 30 mg PtO₂ gaunama 0,6 g produkto sulfato pavidalu.

BMR: (kaip ir aukščiau) d; 7,28 (d, 2H), 7,14-6,36 (m, 11H), 5,12 (bs, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (2d, 6H), 3,4-2,5 (m kartu su DMSO), 1,0 (d, 3H).

Pavyzdys 7

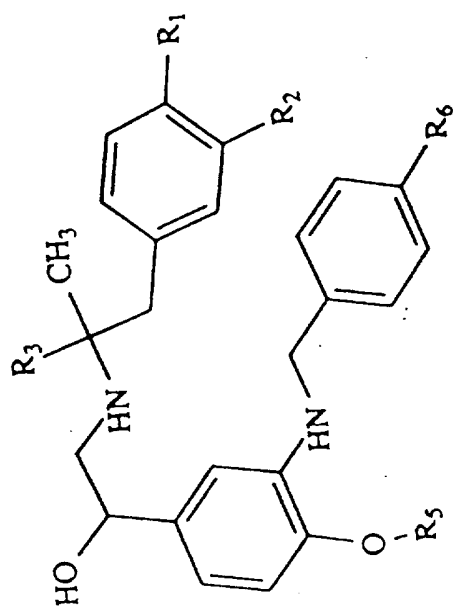
1-(4-hidroksi-3-p-metoksibenzilamino-fenil)-2-(1-metil-2-fenil-etil-amino)-etanolis (X).

Iš 2,5 g nitro junginio (VII) gaunama 260 mg produkto sulfato pavidalu.

BMR: (kaip ir aukščiau) d; 7,4-6,4 (m, 12H), 5,15 (s, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,2-2,5 (m kartu su DMSO), 1,0 (dd, 3H).

Lentelė 1

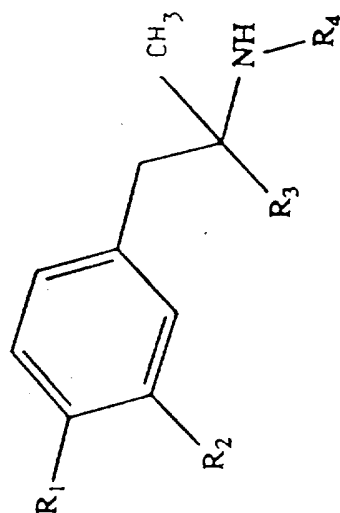
Ši išradimą atitinkančių junginių suvestinė



Junginys pagal pa- vyzdį Nr.	Gauta iš tar- pinio junginio, atitinkančio formulę	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Stereochemija
1	VIII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	R, S
1	VIII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	R, R
1	VIII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	S, R
1	VIII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	S, S
2	VIII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	R, S + S, R (racematas)
2	VII	-OCH ₂ O-	H	H	OCH ₃	R, R + S, S (racematas)
3	VII	-OCH ₂ O-	H	H	H	R, S + S, R, R, S, S mišinys
4	VII	-OCH ₃ -OCH ₃	H	H	OCH ₃	R, S + S, S mišinys
5	VII	-OCH ₂ O-	CH ₃	H	OCH ₃	R/S (racematas)
6	VII	-OCH ₃ -H	H	H	OCH ₃	R, S + S, S mišinys
7	VII	H	H	H	OCH ₃	R, S + S, S mišinys

Lentelė 2

Pradiniai junginiai, atitinkantys formulę (VI)



unginys Nr.	Gavimo būdas	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Stereoizo- meras (-ai)
S1	C	-O-CH ₂ -O-		H	CH(CH ₃)Ph	S,S
S2	C	-O-CH ₂ -O-		H	CH(CH ₃)Ph	R,R
S3	C	OCH ₃	H	H	CH(CH ₃)Ph	S,S
S4	D	-O-CH ₂ -O-		H	H	R/S
S5	D	-O-CH ₂ -O-		CH ₃	H	-
S6	D	OCH ₃	OCH ₃	H	H	R/S
S7	D	H	H	H	H	R/S
S8	C	H	H	H	CH(CH ₃)Ph	S,S

Toliau pateikiami konkretūs Lentelėje 2 nurodytų junginių gavimo būdų pavyzdžiai:

Junginys S8

N-1-(S)-fenetil-1-fenil-2-(S)-propanaminas

13,4 g (0,1 molio) fenilo acetono ir 10,9 g (S)-fenetilamino virinami su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas 200 ml benzolo Dino-Starko aparate. Po tirpiklio išgaravimo nuosėdos ištirpinamos etanolyje. Papildomai įdėjus Renėjaus nikelio, hidrinama per naktį, esant $506,25 \text{ kg/cm}^2$ (50 svarų į kv. colį) slėgiui. Produktui išvalyti atliekamas hidrochlorido perkristalinimas iš acetono ar etanolio. Išeiga - 8,1 g (kaip bazė).

BMR: (CDCl_3 , standartas TMS)d; 7,33-7,06 (m, 10H), 3,92 (1,1H), 2,87 (dd, 1H), 2,75 (seks tetas, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,29 (d, 3H), 0,90 (d, 3H)

Junginys S3

N-1-(S)-fenetil-1-(4-metoksifenil)-2-(S)-propanaminas

Gaunama aukščiau aprašytu būdu. Iš 16,4 g ketono ir 10,9 g (S)-1-fenetilamino, atlikus chromatografiją ant silikagelio kolonėlės (CHCl_3 /metanolis, 10:2), gaunama 12,5 g produkto.

Junginys S1

N-1 (S)-fenetil-1-(1,3-benzodioksol-4-yl)-2 (S)-propanaminas ir atitinkamas R,R-izomeras gaunami analogišku būdu iš (1,3-metilendioksi) fenilacetono.

Junginys S5

1-(3,4-metilendioksifenil)-2-metil-2-(R/S)-aminopropanas

Į ką tik paruoštą natrio metoksido (2,4 molio) tirpalą metanolyje (360 ml) prie 15°C temperatūros įpilama 360 g (2,4 molio) piperonalio, ištirpinto

684 g (7,7 molio) 2-nitropropano. Po maišymo kambario temperatūroje per visą naktį, papildomai įpilama 480 ml 5N sieros rūgšties. Tada reakcijos mišinys supilamas į vandenį. Organinė fazė paveikiama natrio sulfitu ir perkristalinama iš toluolo/heksano. Išeiga - 247 g.

Į 247 g tirpalą benzole papildomai įpilama 141 g tionilo chlorido 250 ml benzolo. Po 4 valandų trukmės virinimo su grįžtamu šaldytuvu tirpiklis bei tionilo chlorido perteklius išgarinami. Lieka tepalingos nuosėdos, kurios perkristalinamos iš izopropilo spirito. Išeiga - 140 g.

26 g (0,1 molio) šio junginio ištirpinama 200 ml dioksano. Papildomai įdėjus 0,3 g Pd/BaSO_4 , toliau seka hidrinimas kambario temperatūroje prie 1 atmosferos slėgio. Po filtravimo ir garinimo lieka tik tepalingos nuosėdos, kurios ištirpinamos etanolyje (150 ml). Įdedama 1 g 10 % Pd/C . Po filtravimo ir garinimo per visą naktį $506,25 \text{ kg/cm}^2$ (50 svarų į kv. colį) slėgyje atliekamas hidrinimas ir po perkristalinimo lieka 11,5 g produkto.

BMR: (hidrochloridas CDCl_3 , standartas TMS)d; 8,45 ($-\text{NH}_3$), 6,8-6,6 (aromatiniai), 5,9 (OCH_2O), 2,9 ($-\text{CH}_2-$), 1,4 ($-\text{CH}_3$).

Junginys S6

1-(3,4-dimetoksifenil)-2-(R/S)-aminopropanas

20 g (0,12 molio) 3,4-dimetoksibenzaldehido ištirpinama 100 ml nitrometano. Papildomai įpilama 3 ml butilamino. Po 2 valandų virinimo su grįžtamu šaldytuvu Dino-Starko aparate ir po toliau sekusio garinimo gaunamas rudas tepalas. Po perkristalinimo iš izopropilo spirito gaunama 16,6 g produkto.

16,4 g (0,07 molio) nitrostirolo lašinama į 8 g ličio aliuminio hidrido 1 l sauso eterio. Maišoma per naktį. Po apdirbimo gaunamas gelsvos spalvos tepalas. Iš eterio/etanolio tirpalo paruošiamas sulfatas. Sulfato išeiga - 10,4 g.

Junginys S4

1-(3,4-metilendioksifenil)-2-(R/S)-aminopropanas.

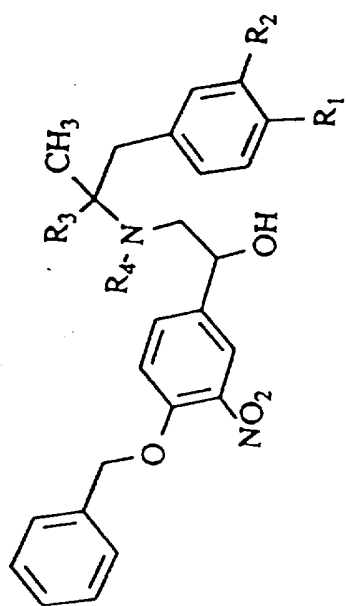
Gaunamas Beng T Wo ir kt. leidinyje "J.Med.Chem. 13 26 (1970) aprašytu būdu.

Junginys S7

Panašiai gaunamas 1-fenil-2-(R/S)-aminopropanas.

Lentelė 3

Tarpiniai formulės (VII) dariniai



(VII)

Junginio Nr.	Gavimo būdas	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Stereoizomeras (-ai)
I1	A	-OCH ₂ O-		H	CH(CH ₃)Ph	R,S,S,
I2	"	-OCH ₂ O-		H	"	S,S,S
I3	"	-OCH ₂ O-		H	"	R,R,R
I4	"	-OCH ₂ O-		H	"	S,R,R
I5	"	OCH ₃	H	H	CH(CH ₃)Ph	R,S,S + S,S,S mišinys
I6	"	H	H	H	CH(CH ₃)Ph	R,S,S + S,S,S mišinys
I7	B	-OCH ₂ O-		H	H	R,S + S,R racematas
I8	B	-OCH ₂ O-		H	H	R,R + S,S racematas
I9	B	OCH ₃	OCH ₃	H	H	R,S + S'R + R,R + S,S mišinys
I10	B	-OCH ₂ O-		CH ₃	H	R/S racematas

Toliau pateikiami konkretūs Lentelėje 3 nurodytų junginių gavimo būdų pavyzdžiai:

Bendroji formulė (VII) atitinkančių junginių, kuriuose

R₄ = H, gavimo metodika

4-benziloksi-3-nitrostirolų oksidas virinamas su grįžtamu šaldytuvu kartu su tinkamu aminu metanolyje per naktį arba ilgiau. Gautieji produktai valomi ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant chloroformą.

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)-etilamino)-etanolio (R,S + S,R racematas ir R,R + S,S racematas).

Gavimo būdas aprašytas aukščiau pateiktame pavyzdyje 2.

Junginys 19

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(1-metil-2-(3,4-dimetoksifenil)-etilamino)-etanolio (R,R R,S S,S or S,R izomerinis mišinys).

Iš 4,3 g amino ir 5,4 g epoksido gaunama 5,2 g tepalo pavidalo produkto.

Bendroji formulė (VII) atitinkančių junginių, kuriuose

R₄ = CH(CH₃) Ph, gavimo metodika

Aminas VI kaitinamas sauso azoto sraute kartu su 4-benziloksi-3-nitrostirolų oksidu per naktį 150°C temperatūroje. Nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant chloroformą.

Junginys 15

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(N-metilbenzil-N-(1-metoksifenil)-2-propil-amino)-etanolio (R,S,S + S,S,S izomerinis mišinys).

Iš 5,1 g formulės (VI) amino ir 5,4 g epoksido gaunama 7,7 g tepalo.

BMR: (CDCl₃ ir TMS standartas)δ; 7,86-6,71 (m, 12H), 5,25 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (m, 1/2 H), 4,37 (m, 1/2H), 4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 1,5H),

3,75 (s, 1,5H), 3,78 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3,25-2,40 (m), 2,15 (m), 1,6 (dd, 3H), 1,0 (dd, 3H).

Junginys 16

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(N-metilbenzil-N-1-fenil-2-propilamino)-etanolis.

Iš 4,8 g formulės (VI) amino ir 5,4 g epoksido gaunama 2,5 g tepalingo produkto.

Junginys 110

1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(1,1-dimetil-1-(3,4-metilendioksifenil)etilamino)-etanolis (racematas).

Iš 4,8 g formulės (VI) amino ir 5,4 g epoksido gaunama 7,4 g produkto.

BMR: (CDCl₃ ir TMS standartas); 7,85 (d, 1H), 7,52-6,52 (m, H), 5,91 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,56 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,04 (2s, 6H).

Junginiai 11, 12, 13 ir 14

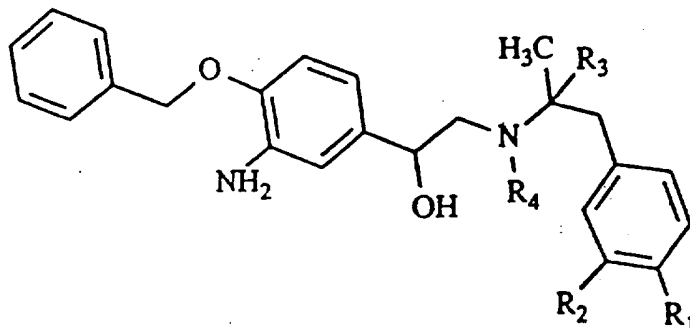
1-(4-benziloksi-3-nitrofenil)-2-(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)-etilamino)-etanolis.

R,R,R-, R,S,S-, S,S,S- ir S,R,R- izomerų aprašytas aukščiau pavyzdyje 1.

Be to, toliau pateikiamoje lentelėje 4 nurodytų junginių gavimas aprašytas pavyzdyje 1.

Lentelė 4

Tarpiniai formulę (VIII) atitinkantys dariniai



VIII

Junginys	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Stereochemija
M1	-OCH ₂ O-	H	CH(CH ₃)Ph		R,R,R
M2	-OCH ₂ O-	H	- " -		S,R,R
M3	-OCH ₂ O-	H	- " -		R,S,S
M4	-OCH ₂ O-	H	- " -		S,S,S

Toliau sekančiuose pavyzdžiuose parodyta, kaip šį išradimą atitinkančius junginius galima panaudoti farmacinėse kompozicijose.

Pavyzdys P1. Aerosolis inhaliacijai

Junginys pagal pavyzdį 1 arba 2	0,75 g
Sorbitano trioleatas	0,20 g
Frigen ^R 11/12/114	iki 100 g

Pavyzdys P2. Tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra:

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	6,0 mg
Kukurūzų krakmolo	78,0 mg
Laktozės	125,0 mg
Povidono	7,0 mg
Mikrokristalinės celiuliozės	13,0 mg

Magnio stearato

Pavyzdys P3. Žvakutės

Kiekvienoje žvakutėje yra:

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	6,0 mg
Askorbilo palmitato	1,0 mg
Žvakutės pagrindo (Imhausen H)	iki 2000 mg

Pavyzdys P4. Sirupas

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	0,060 g
Skystos gliukozės	30,0 g
Sacharozės	50,0 g
Askorbino rūgšties	0,1 g
Natrio piro-sulfito	0,01 g
Dinatrio edetato	0,01 g
Apelsinų esencijos	0,025 g
Dažo	0,015 g
Išvalyto vandens	iki 100,0 ml

Pavyzdys P5. Tirpalas ikvėpimams

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	0,75 g
Natrio piro-sulfito	0,10 g
Dinatrio edetato	0,10 g
Natrio chlorido	0,85 g
Išvalyto vandens	iki 100,0 ml

Pavyzdys P6. Rektalinio naudojimo tirpalas (rektalinės ampulės)

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	6,0 mg
Natrio piro-sulfito	1,5 mg
Dinatrio edetato	0,3 mg
Sterilaus vandens	iki 3,0 ml

Pavyzdys P7. Po liežuviu laikomos tabletės

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	3,0 mg
Laktozės	83,0 mg
Sacharozės	87,0 mg
Acicijos (angl. acicia)	10,0 mg
Talko	5,0 mg
Magnio stearato	1,0 mg

Pavyzdys P8. Lašeliai

Pavyzdyje 1 nurodyto junginio	0,60 g
Askorbino rūgšties	1,0 g
Natrio piro sulfito	0,10 g
Dinatrio edetato	0,10 g
Skystos gliukozės	50,0 g
Absoliutaus spirito	10,0 g
Išvalyto vandens	iki 100,0 ml

Pavyzdys P9.

Pavyzdyje 1 nurodytas junginys, turintis R,S tipo stereocheminę struktūrą, susmulkinamas iki dalelių, kurių dydis leidžia panaudoti jį inhaliacinėje terapijoje. Ši medžiaga sudedama į miltelių inhaliatorių "Turbuhaler^R".

Įprastinės aktyviosios medžiagos dozės intervalas yra labai platus ir priklauso nuo įvairių faktorių, tokių, kaip, pavyzdžiui, individualūs kiekvieno paciento poreikiai, vartojimo būdas bei susirgimas. Kalbant bendrais bruožais, oraliniam ir parenteraliniam vartojimui skirtose dozėse aktyviosios medžiagos vienai dienai gali būti nuo 0,5 iki 15 mg. Aktyvioji medžiaga taip pat gali būti įterpta į farmacinius preparatus, savo sudėtyje turinčius Ipratropium bromido ar Budezonido.

Farmakologinis įvertinimas

1. Bronchus plečiančio poveikio trukmė, nustatyta gyvų jūros kiaulyčių tyrimo metu

A. Metodas

Tyrimams naudojamos jūrų kiaulytės. Nurodyti pavyzdyje 1 ir 2 junginiai salmeterolis bei terbutalinas vartojami arba inhaliacijos būdu arba tiesiog į trachėją. Po to skirtingais laiko intervalais gyvūnams leidžiama patirti histamino rūko poveikį.

a. Inhaliacija. Jūros kiaulytės patalpinamos į plastmasines dėžutes, į kurias 15 minučių tiekiamas nepertraukiamas bandomojo junginio srautas.

b. Vartojimas per trachėją. Gyvūnai lengvai anestezuojami, leidžiant jiems įkvėpti preparato efrano. Į trachėjos išsišakojimą plona kaniule įvedamas bandomasis junginys. Kontroliniams gyvūnams įterpiama druskos tirpalo.

c. Provokacijos metodika. Po bandomojo junginio pavartojimo vienu iš minėtų būdų gyvūnai patalpinami į permatomus plastmasinius narvus ir veikiami histaminu aerozolio pavidalu. Šis rūkas ruošiamas dispergatoriuje iš tirpalo, turinčio $0,5-1,0 \times 10^{-3}$ mol/l histamino 3% glicerine. Tokia koncentracija sukelia įvairius kvėpavimo sutrikimus, kuriuos kontroliniai gyvūnai patiria po 2-3 minučių nuo vartojimo. Paprastai ši fazė fiksuojama stebėjimu, kartais taip pat "kontrolinio bandymo" būdu arba užrašoma panaudojant tenziometrą (žr. O. A.T Olsson leidinyje "Acta Allergologica" 26, 438, 1971). Didinamas spazmolitinio preparato kiekis vėliau sukelia priklausančio nuo dozės didumo gyvūnų sugebėjimo priešintis tokioms histamino spazmoms padidėjimą. Iš karto po kvėpavimo sutrikimų užfiksavimo jūros kiaulytės pašalina iš histamino aplinkos, kadangi joms dar teks patirti histamino poveikį ne tik po 30 minučių, bet ir praslinkus 3, 6 ir 9 valandoms po vaistų gavimo.

Kai kurių eksperimentų metu vietoje histamino gyvūnai veikiami metacholinu. Tai leidžia neatsižvelgti į galimą prieš histaminą nukreiptą bandomojo preparato poveikį.

B. Rezultatai. Abu β -receptorių agonistai - salmeterolis ir terbutalinas - yra naudojami inhaliacinėje terapijoje. Būnant dėl to šio tiriamojo darbo metu jie buvo pasirinkti kaip palyginimui skirti junginiai, įgalinantys įvertinti šį išradimą atitinkančių naujų β -agonistų bronchų išplėtimo veiksmingumo trukmę.

Kalbant bendrais bruožais, pradinis naujų pavyzdžiuose 1 ir 2 nurodytų junginių veiksmingumas yra maždaug toks pat kaip terbutalino ir maždaug 10 kartų mažesnis nei salmeterolio. Veiksmingumo trukmė, apskaičiuota ekvipotencialiam lygiui, šį išradimą atitinkančių junginių bei salmeterono yra didesnė nei ternutalino. Palyginus su salmeterolu, šių naujųjų junginių veiksmingumo trukmė yra net kažkiek didesnė.

Lentelėje 5 pateikti junginiai - tai 1-(4-hidroksi)-3-(p-metoksibenzil-amino)fenil-2-(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenol)etil)amino)etanoliai, kurie gali būti arba raceminių mišinių arba atskirų izomerų pavidalu.

Lentelė 5

Junginiai (į trachėją, mol/kg)	Vaistų sugebėjimas uždelsti kvėpavimo sutrikimų atsiradimą histamino aplinkoje, praslinkus 0,5 ir 6 val. po jų vartojimo (min.)	
	0,5 val.	6 val.
(R,S + S,R): 1×10^{-8}	7	6
(R,S + S,S): 1×10^{-8}	6	5
(R,R + S,R): 1×10^{-7}	7	3
(R,R): 5×10^{-8}	7	3
(R,S): 5×10^{-9}	6	5
Terbutalinas (palyginimui) 1×10^{-7}	7	2
Druskos tirpalas (kontrolinis)	≤ 2	≤ 2

Pavartoti kiekiai suteikia maždaug vienodai veiksmingą apsaugą (nuo 6 iki 7 minučių) nuo provokavimo histaminu, praslinkus 30 minučių po bandomojo

junginio pavartojimo. Apsaugos laipsnis, po bandomojo junginio pavartojimo praėjus 6 val., apibūdina bronchospazmolitinio poveikio trukmę.

II. Bronchospazmolitinio bei širdies veiklą stimuliuojančio poveikio anestezuotoms jūrų kiaulytėms tyrimas.

Šio tyrimo tikslas - palyginti šį išradimą atitinkančių β -receptorių agonistų sugebėjimą slopinti narkotizuotų jūros kiaulyčių kvėpavimo takų spazmas po jų išvirkštimo į veną ar įkvėpimo su tokiau pat salmeterolio ir terbutalino sugebėjimu. Be to, buvo įvertinta bandomųjų junginių įtaka širdies plakimo dažnumui.

Metodai

a. Išvirkštimas į veną

Šiame tiriamajame darbe naudotos abiejų lyčių jūros kiaulytės. Anestezijai atlikti į veną įleidžiama pentobarbitalio. Trachėja kanuliuojama ir pastoviu tūriu atliekamas dirbtinis plaučių vėdinimas. Slėgis trachėjoje (ST) matuojamas slėgio davikliu. Slėgiui trachėjoje padidinti virš bazinio lygio, kas reiškia respiratorinę spazmą, kas 7 minutės į jungo veną 20 sekundžių leidžiamas histaminas. Jo kiekis parenkamas taip, kad būtų pasiektas maksimalus slėgis trachėjoje (4-6 k Pa intervale). Bandomųjų preparatų ^{atliekamam} širdies veiklos stimuliavimui sekti, slėgio davikliu matuojamas kraujo spaudimas arterijoje. Širdies plakimo dažnumą parodančios pulso bangos įjungia jį fiksuojantį tachografą.

Prieš 3 minutes iki histamino panaudojimo išvirkščiami bandomieji preparatai. Slėgio sumažėjimas trachėjoje, išreikštas procentais, yra laikomas bronchospazmolitinio aktyvumo rodikliu. Įtaka širdies plakimo dažnumui įvertinama po kumuliatyvinių injekcijų. Nauja injekcija daroma po to, kai ankstyvesnioji užtikrina pastovų širdies plakimo dažnumą.

b. Vartojimas įkvepiant

Bandomieji junginiai disperguojami ir gautas aerozolis įvedamas į gyvūną

per respiratorių ar trachėjos kanulę. Kiekvienos bandomojo junginio koncentracijos įkvėpimo trukmė - 15 minučių. Bronchų išsiplėtimo įtaka širdies plakimo dažnumui apskaičiuojama kaip procentais išreikštas slėgio trachėjoje sumažėjimas. Įtaka širdies plakimo dažnumui nustatoma po kumuliatyvinio disperguojamo skysčio koncentracijos padidėjimo. Įtakos matavimai atliekami esant pastoviam tirpalo lygiui. Naudojamos trys skirtingos tepalo koncentracijos.

B. Rezultatai

a. Poveikis kvėpavimui

Buvo pastebėta, kad visi trys panaudoti β -receptorių agonistai - pavyzdyje 2 nurodytas junginys, salmeterolis ir terbutalinas tiek po išvirkštimo, tiek ir po įkvėpimo pasižymi histamino sukeliamų bronchų spazmų stabdymu, salmeterolis yra pats aktyviausias. Išvirkšto salmeterolio veikimas yra ne mažiau kaip dešimt kartų stipresnis už kitų dviejų vaistų, o įkvėpto - maždaug penkis kartus. 5×10^{-10} mol/kg salmeterolio, 5×10^{-9} mol/kg pavyzdyje 2 nurodyto junginio arba 1×10^{-8} mol/kg terbutalino injekcija maždaug 50% sumažina slėgį trachėjoje.

b. Poveikis širdies plakimo dažnumui.

Poveikis širdies plakimo dažnumui priklauso nuo dozės dydžio ir atrodo, kad pirmiausiai priklauso nuo tiesioginio bandomųjų junginių aktyvumo ir neturėtų būti vertinamas kaip kraujo spaudimo pasikeitimo pasėkmė. Buvo galima parodyti nuo dozės dydžio priklausančią poveikį širdies plakimo dažnumui ne tik po išvirkštimo į veną, bet ir po įkvėpimo. Įkvėpti salmeterolis ir terbutalinas padidina širdies plakimo dažnumą daugiau negu šį išradimą atitinkantys junginiai, o 1×10^{-7} mol/kg salmeterolo ir terbutalino dozė padidina jį maždaug 30 smūgių per minutę.

Tokiai įtakai širdies veiklai pasiekti šį išradimą atitinkančio junginio dozė turi būti bent jau 10 kartų didesnė. Įkvėpta 5×10^{-4} mol/l salmeterolio dozė širdies plakimo dažnumą padidina 15 smūgių per minutę. Tokį pat poveikį turi ir 5×10^{-3} mol/l šį išradimą atitinkančio junginio dozė. Terbutalino poveikį

galima vertinti kaip tarpinį.

Vartojamų išvirkštimo būdu tiek pavyzdį 2 atitinkančio, tiek salmeterolio poveikių kvėpavimo sistemai ir širdžiai santykis yra vienodas. Vienok, vartojant vaistus įkvėpimo būdu, šis santykis kitoks. Šiuo atveju pavyzdį 2 atitinkančio junginio poveikis širdžiai yra mažesnis negu salmeterolio.

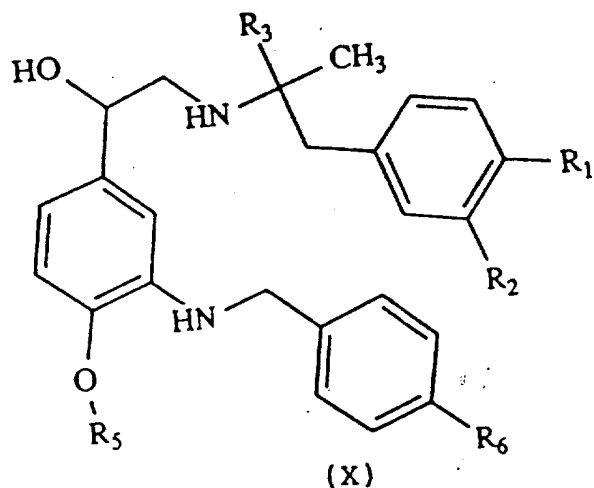
Šį išradimą atitinkantys junginiai ilgiau negu, pvz., terbutalinas, išlieka aktyvūs.

Be to, jų poveikis širdžiai mažesnis negu salmeterolio.

Geriausiu šiandien žinomu šio išradimo įgyvendinimo būdu yra naudoti junginį 1-(R-)-(4-oksi)-3-(p-metoksibenzilamino)-fenil-2-)(1-metil-1)S(3,4-metilendioksifenil)etil)(amino)etanolis.

Išradimo apibrėžtis

1. Formulę (X) atitinkantis junginys



ir farmaciškai priimtinos jo druskos, kurioje R_1 ir R_2 yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas iš jų yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , halogenas arba R_1 ir R_2 kartu sudaro $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ arba $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ grandinę;

R_3 yra H arba CH_3 ;

R_5 yra H arba $-\text{CO}-R_7$;

R_6 yra H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 arba halogenas;

R_7 yra linijinės arba šakotos struktūros alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 16 anglies atomų, arilas, $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ar $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

2. Junginys pagal punktą 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 , reiškiančiu halogeną, yra fluoras, chloras arba bromas, o R_7 , reiškiančiu ari-
lą, yra grupė, turinti nuo 3 iki 8 anglies atomų, pageidautina, 6 anglies ato-
mus

3. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra iš esmės gryno optinio izomero pavidalo.

4. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 ir R_2 kartu sudaro grandinę $-O-CH_2-O-$, R_3 yra H, R_5 yra H ir R_6 yra OCH_3 .

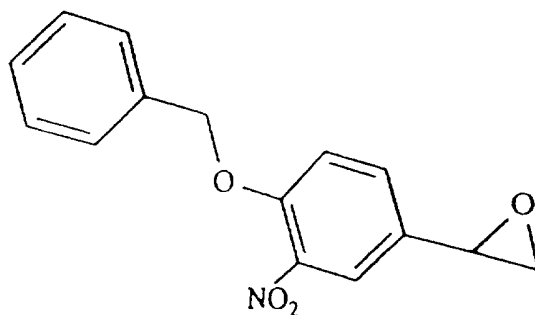
5. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-(4-oksi)-3-(p-metoksibenzilamino)fenil-2-[(1 metil-2-(3,4-metilendioksifenil)-etil)-amino]etanolio R,S ir S,S izomerų mišinys arba farmaciškai priimtina druska.

6. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-(4-oksi)-3-(p-metoksibenzilamino)fenil-2-[(1-metil-2-(3,4-metilendioksifenil)-etil)-amino]etanolio R,S ir S,R izomerų racematas arba farmaciškai priimtina jo druska.

7. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-(R)-(4-oksi)-3-(p-metoksibenzilamino)fenil-2-[(1-metil-2-(S)-(3,4-metilen-dioksifenil)-etil)-amino]etanolio izomeras arba farmaciškai priimtina jo druska.

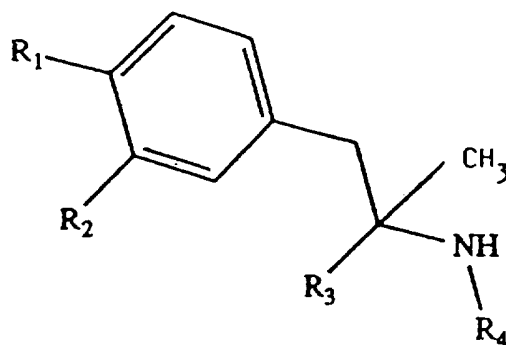
8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra hidrochloridas.

9. Formulės (X) junginio pagal p.1 gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad formulės (V) 4-benziloksi-3-nitro stirolo oksidas



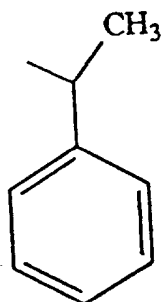
(V)

reaguoja su junginiu, atitinkančiu formulę (VI),

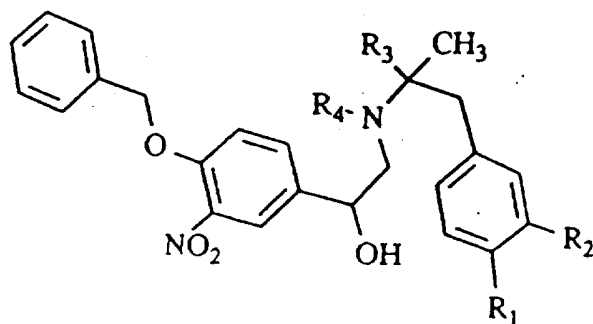


(VI)

kurioje R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau pateiktame punkte 1 nurodytas reikšmes, R_4 yra vandenilis arba

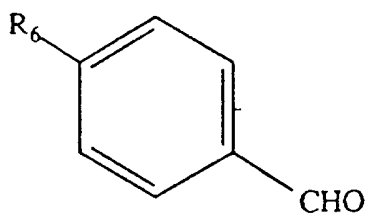


ir gaunamas junginys, atitinkantis formulę (VII),



(VII)

kurioje R_1 , R_2 , R_3 ir R_4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o po to formulę (VII) atitinkantis junginys reaguoja su vandeniliu ir tinkamu katalizatoriumi ir su



kur R_6 turi aukščiau pateiktame punkte nurodytą reikšmę ir po hidrinimo susidaro gryno izomero, racemato ar izomerų mišinio pavidalo formulę (X) atitinkantis junginys.

10. Farmacinės sudėtys, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose kartu su farmaciškai priimtiniu nešėju yra junginys pagal p.1.

11. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas padidintos trukmės bronchospazmolitinio aktyvumo preparatų gamyboje.

12. Junginys pagal 1 punktą, skirtas vartoti broncholitinių sutrikimų gydymui.