

(19)



(10)

LT 4417 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4417**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 491/10
A61K 31/445**

(21) Paraiškos numeris: **97-193**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 12 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 07 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 12 28**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/HU97/00012**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 04 03**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 12 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **P 96 00928, 1996 04 10, HU**

(72) Išradėjas:

**Kalman Harsanyi, HU
Istvan Szabadkai, HU
Istvan Borza, HU
Egon Karpati, HU
Bela Kiss, HU
Margit Pöllionisz, HU
Sandor Farkas, HU
Csilla Horvath, HU
Katalin Csomor, HU
Erzsebet Lapis, HU
Istvan Laszlovszky, HU
Sandor Szabo, HU
Agnes Kis-Varga, HU
Judit Laszy, HU
Aniko Gere, HU**

(73) Patento savininkas:

**Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt.
Gyoemroi ut 19-21, H-1103 Budapest X, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:

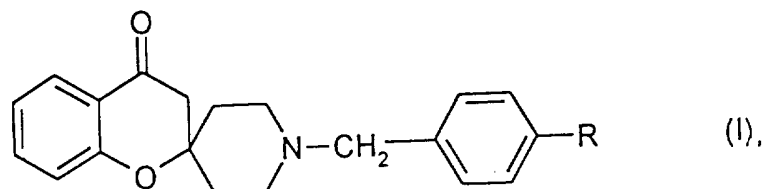
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji spiro [2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniai, jų adityvinės druskos su rūgštimis ir juos turinčios farmacinės kompozicijos

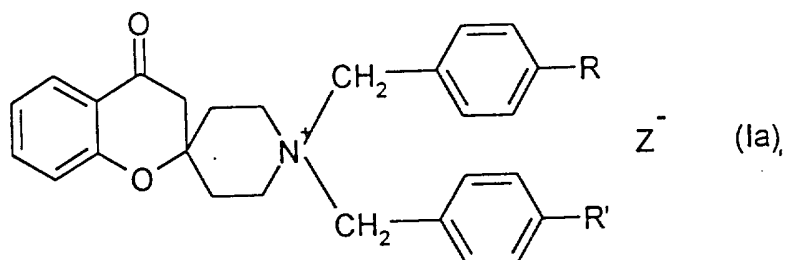
(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su naujais (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniais, kurių formulė (I):



kurioje

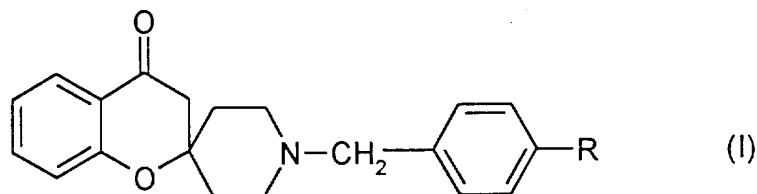
R yra halogenas, nitrogrupė arba tiesios arba šakotos grandinės C_{1-16} alkilo grupė; ir jų adityvinėmis druskomis su rūgštimis, bei jų ketvirtinėmis druskomis, kurių formulė (Ia):



kurioje

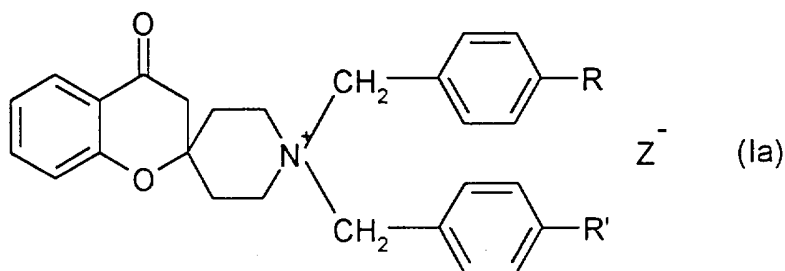
R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau pateiktam R apibūdinimui arba taip pat gali reikšti vandenilį, o Z^- yra vienas anijono ekvivalentas. (I) ir (Ia) formulių junginiai palankiai veikia įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės ir jos lydinčius simptomus. Be to, išradimas yra susijęs su (I) ir (Ia) formulių junginių gavimo būdu bei farmacinėmis kompozicijomis, kuriose, kaip veiklusis ingredientas, yra aukščiau minėti (I) ir (Ia) formulių junginiai.

Šis išradimas yra susijęs su naujais (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniais, kurių formulė (I):



kurioje

R yra halogenas, nitrogrupė arba tiesios arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė; ir jų adityvinėmis druskomis su rūgštimis, bei su jų ketvirtinėmis druskomis, kurių formulė (Ia):



kurioje

R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau pateiktam R apibūdinimui arba taip pat gali reikšti vandenilį, o

Z^- yra vienas anijono ekvivalentas.

Aukščiau paminėti junginiai ir jų druskos turi palankų poveikį įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės ir atitinkamai su jomis susijusius (jas lydinčius) simptomus.

Išradimas taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, kuriose, kaip veiklusis ingredientas, yra nauji arba, kai R yra vandenilis, žinomi (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniai ir/arba jų farmaciškai priimtinos druskos, ir/arba jų (Ia) formulės ketvirtinės

druskos. Šios kompozicijos palankiai veikia įvairios patologinės kilmės silpnaprotystes arba atitinkamai jas lydinčius simptomus.

Be to, išradimas taip pat yra susijęs su (I) ir (Ia) formulių junginių gavimo būdu.

Išradimas taip pat yra susijęs su gydymo būdu, kurį sudaro vienos arba daugiau (I) formulės junginių ir/arba jų farmaciškai priimtinių druskų, ir/arba jų (Ia) formulės ketvirtinių druskų vienos arba daugiau dozių įvedimas žinduoliui, įskaitant žmogų, norint palengvinti įvairios patologinės kilmės silpnaprotystes arba su jomis susijusius (jas lydinčius) simptomus.

Įvairaus laipsnio ir išsivystymo protinių ir pažintinių funkcijų (tokių kaip mokymasis, atmintis, sprendimo ir abstrahavimo sugebėjimai) sutrikimai yra įprasti įvairios patologinės kilmės silpnaprotysčių, pvz. Alchaimerio ligos, multiinarktinės silpnaprotystės, būsenų po insulto, silpnaprotysčių, susijusių su Parkinsono liga arba Hantingtono chorea, arba silpnaprotysčių, kurios atsiranda po hipoksijos arba apsinuodijimo, bruožai. Kadangi paciento ir jį supančių žmonių gyvenimo kokybę pagrindinai apsprendžia psichinių, protinių ir pažintinių funkcijų (mokymasis, atmintis) visuma, tai vienas iš svarbiausių įvairios etiologijos silpnaprotysčių terapijos tikslų yra apsaugoti nuo pažintinių funkcijų blogėjimo bei panaikinti atsiradusius sutrikimus ir jų padarinius.

Netikėtai buvo atrasta, kad (I) ir (Ia) formulių spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniai pasižymi reikšmingu antiamneziniu poveikiu.

Yra aprašytas (I) formulės 1'-benzilspiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas, kurio R yra vandenilis, bei kai kurie jo dariniai [*Chem. Pharm. Bull.* 29, 3494-3497 (1981)]. Buvo tiriamas šių junginių inhibicinis aktyvumas į histamino pašalinimą iš krūties ląstelių, lyginant su dinatrio chromoglikatu [cheminis pavadinimas - 1,3-bis(2-karboksi-4-oksochromen-5-iloksi)propan-2-olio dinatrio druska]. 1'-Benzilspiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas buvo gautas virinant su grįžtamu šaldytuvu 1-benzil-4-piperidoną su 2-hidroksiacetofenonu metanolio terpėje, esant pirolidinui. Panašaus tipo reakcija neseniai buvo atlikta tarp tam tikrų ketonų ir 2-

hidroksiacetofenono toluene, pridėjus pirolidino [*Synthesis* 886 (1978)]. Šio metodo palanki ypatybė yra ta, kad galima azeotropiškai nudistiliuoti ciklokondensacijos metu susidarantį vandenį.

Pagal aukščiau cituotą *Chem. Pharm. Bull.* publikaciją, (I) formulės 1'-benzilspiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono, kuriame R yra vandenilis, lydymosi temperatūra yra 91-93 °C. Tačiau, mūsų pakartoti šio junginio gavimo eksperimentai parodė, kad lydymosi temperatūra kiekvienu atveju yra apie 10°C aukštesnė (103-104°C) ir nepriklauso nuo to, ar jis buvo gautas a) ar b) būdu. Šis faktas gali būti paaiškintas arba didesniu priemaišų kiekiu arba tuo, kad jo cheminė struktūra skiriasi nuo literatūroje aprašyto junginio.

Daug daugiau spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinių yra aprašyta Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0431943 A2, susijusioje su antiaritminiais III klasės faktoriais. Pagal šį patentinį dokumentą labai didelė tikslinių junginių įvairovė yra aprašoma bendrų formulių pavidalu; jų pavadinimai duoti daug mažesniame tokių junginių skaičiui. Jų pailiuotuoti junginiai, kurie yra struktūriškai artimi mūsų išradimo tiksliniams junginiams, skiriasi nuo mūsų išradimo junginių pakaitų požiūriu. Bendrai imant, jiems yra būdingas pakaitas (pvz., metansulfonilamino-, metoksi-, metiltio-, dimetilamino- arba acetamidogrupė) žiedų sistemos 6-je padėtyje. Jie yra panašūs tuo, kad aromatinis pakaitas (jeigu yra) yra prijungtas prie azoto per alkilo grandinę, turinčią mažiausiai du atomus. Giminingiausias aprašytas junginys yra 1'-[p-nitrofenil)etil]-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono vandenilio chlorido pusiauhidratas (68 pavyzdys). Šioje patentinėje paraiškoje nėra aprašomi jokie specifiniai farmakologiniai rezultatai. Tikrai efektyvios medžiagos iš didelės apimties šio patentinio dokumento yra akcentuojamos *J. Med. Chem.* 35, 3973 (1992); jie yra įprasti 6-metansulfonilamino dariniai ir kiekvienu atveju prie azoto, kaip pakaitas, yra 2-ariletilas arba 2-heteroariletilas. Įvardintas tiksliai vienas darinys, kuris 6-je padėtyje neturi jokio pakaito, bet jis yra 1'-[2-(2-piridil)etil]-darinys.

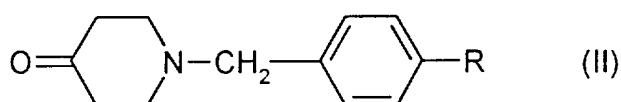
Pagal aukščiau aprašytus junginius galima konstatuoti, kad tarp (I) formulės junginių tik 1'-benzilspiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-

onas, kuriame R yra vandenilis, yra žinomas (jeigu aukščiau paminėtas lydimosi temperatūros nukrypimas yra neįskaitomas), bet jo (Ia) formulės ketvirtinis darinys taip pat naujas.

Remiantis atrastais žinomų ir struktūriškai giminingų junginių terapiniais poveikiais, negalima numatyti, kad (I) ir (Ia) formulių junginiai galėtų turėti palankų poveikį įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės ir jas lydinčius simptomus.

Pagal šį išradimą, (I) ir (Ia) formulių junginiai yra gaminami:

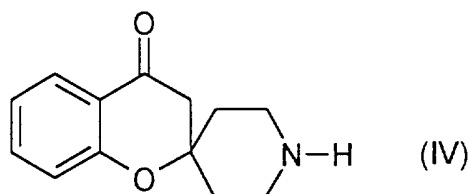
a) veikiant o-hidroksiacetofenoną N-(p-pakeistu benzil)-4-piperidonu, kurio formulė (II):



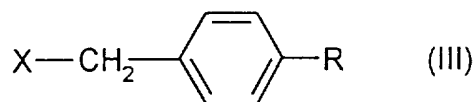
kurioje R yra halogenas, nitro grupė arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė,

esant pirolidinui; arba

b) alkilinant spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-oną, kurio formulė (IV):



p-pakeistu benzilhalogenidu, kurio formulė (III):



kurioje R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, o X reiškia chlorą arba bromą, esant rūgštis surišančiam agentui;

ir po to, jeigu norima, (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinys, kuriame R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, jeigu jis yra gautas bazės formos, veikiant rūgštimi gali būti paverčiamas į jo adityvinę druską su rūgštimi;

ir/arba, jeigu norima, išlaisvinama (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio, kuriame R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, bazė, jeigu darinys yra gautas jo adityvinės druskos su rūgštimi formos, veikiant jį baze; arba

c) kvaternizuoiant (IV) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinį arba jo adityvinę druską su rūgštimi, arba (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinį arba jo adityvinę druską su rūgštimi rūgščių, kuriose R reiškia vandenilį, halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, (III) formulės benzilhalogenidu, kuriame R reiškia vandenilį, halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, o X yra chloras arba bromas, ir gaunant (Ia) formulės ketvirtines druskas, kuriose R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau minėtam R, arba gali reikšti vandenilį; o Z' reiškia vieną anijono ekvivalentą.

Žinomo (I) formulės junginio, kuriame R yra vandenilis, vandenilio maleato druska yra nauja. Šios druskos pranašumas yra tas, kad ji, lyginant su laisva baze, turi didesni stabilumą.

Bendra ir aiški sugebėjimo pažinti sustiprinimo savybė, t.y. nootropinis vaistas atsiranda dėl jo galimybės sustiprinti mokymosi ir atminties procesų pasipriešinimą poveikiams, sukeliantiems anterogradinę ir retrogradinę amneziją. Pažinimo ir atminties pabloginimas, sukeltas įvairiais būdais (pvz., anticholinerginiais vaistais (tokiais kaip skopolaminas), apnuodijimu anglies dioksidu, didele anksiolitinių agentų (tokių kaip diazepamais) doze arba elektrošoku), yra bendrai priimti eksperimentinių gyvuliukų atminties ir žinių įsisavinimo nepakankamumų tyrimo modeliai, taikomi tiriant įvairių etiologijų žmonių ligas (pvz., tokias kaip Alchaimerio liga, parkinsonizmas, Hantingtono chorea arba vaskuliarinė silpnaprotystė ir būsenos po insulto, susijusios su neurodegeneraciniais pažeidimais). Buvo atrasta, kad (I) ir (Ia) formulių junginiai šiuose gyvuliukų modeliuose sukelia puikų antiamnezinį poveikį ir todėl jie yra naudingi gydant pažinimo sutrikimus, atsirandančius sergant aukščiau paminėtomis ligomis.

(I) ir (Ia) formulių junginių biologinis aktyvumas buvo tiriamas, panaudojant pasyvaus vengimo testą. Šis testas yra vienas iš plačiausiai naudojamų gyvuliukų eksperimentinių modelių, tiriant medžiagų įtaką pažinimo funkcijoms (mokymosi ir atminties procesams). Jis remiasi tuo, kad graužikams (pelėms ir žiurkėms), kurie teikia pirmenybę tamsai prieš šviesą, yra inhibuojama genetiškai determinuota elgsena. Atminties sekimui naudojamas tamsioje dėžėje pateiktas vienkartinis elektrinis šokas, kurio išlaikymas atmintyje ir atsistatymas gali būti tikrinamas po trumpesnio ar ilgesnio laiko tarpo.

1. Diazepamo(DIA) sukelta anterogradinė amnezija

Pasyvus vengimo testas buvo atliktas su NMRI pelėmis, kurių kūno masė yra 25-28 g. Mokymosi metu atrinkti gyvuliukai (pelės pereina į tamsią erdvę iš apšviestos erdvės per 30 s) buvo patalpinami į apšviestą erdvę. Įėjęs į tamsią erdvę, gyvuliukas 30 s bėgyje gavo į leteną elektrinį šoką (1 mA, 3 s), kuris sukelia nemalonų jausmą. Buvo matuojamas įėjimo į tamsią erdvę laikas (latencijos periodas). Tyrimo metu, po 24 valandų, gyvuliukai vėl buvo patalpinami į apšviestą erdvę ir buvo matuojamas laikas (atminties išsilaikymo laikas) iki įėjimo į tamsą (laiko riba=300 s). Norint sukelti anterogradinę amneziją, 30 min prieš mokymą gyvuliukams intraperitoniniu (i.p.) būdu buvo suleista 3 mg/kg diazepamo (cheminis pavadinimas - 7-chlor-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas) dozė. Junginiai buvo įvedami peroraliniu būdu (p.o.) atitinkamai 0,1 arba 10 mg/kg dozėmis vieną valandą prieš mokymą. Apsauginis efektas buvo skaičiuojamas procentiniu dydžiu (p%) pagal tokią formulę:

$$p\% = \frac{T_{\text{paveiktas+DIA}} - T_{\text{placebo+DIA}}}{T_{\text{placebo}} - T_{\text{placebo+DIA}}} \times 100$$

2. Elektrošoko (ECS) sukelta retrogradinė amnezija

Šiame teste retrogradinė amnezija buvo sukelta NMRI pelėms, kurių kūno masė 24-26 g, panaudojant aurikulinį elektrošoką (20 mA 0.2 s), praėjus vienai valandai po mokymo. Tiriamieji junginiai buvo įvedami praėjus 2

valandoms po mokymo. Apsauginis efektas buvo skaičiuojamas procentiniu dydžiu (p%) pagal tokią formulę:

$$p\% = \frac{T_{\text{paveiktas+ECS}} - T_{\text{placebo+ECS}}}{T_{\text{placebo}} - T_{\text{placebo+ECS}}} \times 100$$

Aukščiau pateiktose formulėse T reiškia paveiktų (kaip parodyta indeksuose) gyvuliukų arba nepaveiktų gyvuliukų išmatuotą atminties išsilaikymo laiką. Eksperimentų rezultatai yra susumuoti žemiau pateiktose lentelėse.

1 lentelė.

Spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinių poveikis į diazepamą sukeltą anterogradinę amneziją

Junginys	Dozė (mg/kg p.o.)	Apsaugojimo %
4600592	0,1	144*
	10	92
4610351	0,1	78
	10	176*
4611109	0,1	92
	10	0
4610282	0,1	131*
	10	24
4610350	0,1	170*
	10	29
4611265	0,1	86*
	10	134*
4611266	0,1	159*
	10	105*
4611267	0,1	47
	10	67*
Vinpocetinas	0,1	0
	10	123

* Mann-Whitney testu nustatyta, kad $p < 0,05$, lyginant su diazepamo kontroline grupe.

2 lentelė.

Spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinių poveikis į
elektrošoku sukeltą anterogradinę amneziją

Junginys	Dozė (mg/kg)	Įvedimo būdas	Apsaugojimo %
TRH	1	i.p.	77
	10	i.p.	35
4600592	1	p.o.	48
	10	p.o.	44
4610351	1	p.o.	81
	10	p.o.	108*
4610282	1	p.o.	77
	10	p.o.	29
4610350	1	p.o.	0
	10	p.o.	8

Iš pateiktų lentelėse duomenų matyti, kad(I) ir (Ia) formulių junginiai yra labai efektyvūs diazepamo sukeltos anterogradinės amnezijos teste taip vadinamame "vieno bandymo pasyvaus vengimo" eksperimente, kuris tinka pažinimo funkcijų matavimui. Šio išradimo junginių poveikis buvo lyginamas su vaistais, sėkmingai naudojamais terapijoje. Diazepamo amnezinį poveikį labai (105-175%) antagonizavo junginiai, kurių kodiniai numeriai yra 4600592, 4610282, 4610351, 6410350, 4611265 ir 4611266. Analogai, kuriuose kaip pakaitas yra bromas arba nitro grupė (4611109 ir 4610350 junginiai), turėjo amnezinį poveikį esant mažesnėms dozėms (0,1 mg/kg), tačiau jie buvo neaktyvūs esant didesnėms dozėms; o (I) ir (Ia) formulių junginiai, turintys tret.-butilo grupę (4611266 ir 4611265 junginiai), tiek mažomis (0,1 mg/kg), tiek ir didelėmis (10 mg/kg) dozėmis sukėlė beveik tokią pačią apsaugą prieš diazepamo amnezinį poveikį.

Trys medžiagos parodė antiamnezinį aktyvumą ECS sukeltos retrogradinės amnezijos teste. Abi 4610351 junginio dozės galėjo žymiai panaikinti ECS-sukeltą amneziją: didesnė reikšmė (108 %) gauta panaudojus didesnę dozę. 0.1 mg/kg 4610282 junginio dozė suteikė 77% apsaugojimą. Žinomas 4600592 junginys, kuriame R yra vandenilis, šiame teste aiškaus apsaugojimo nerodė.

Galima matyti, kad ypatingai 4610282, 4610350, 4610351 ir 4611266 junginiai iš (I) formulės medžiagų bei 4611265 iš (Ia) formulės darinių turi žymų antiamnezinį poveikį. 4610351 junginys buvo detaliai ištyrinėtas tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo* sąlygomis. Šio junginio 10 mg/kg peroralinė dozė rodė 36 % apsaugojimą žiurkių normobarinės hipoksijos sukeltame atminties trūkumo modelyje; tai viršija 10 mg/kg vinpocetino oralinės dozės suteikiamą 21% apsauginį poveikį. Tas pats junginys žymiai inhibuoja K⁺ arba veratrino sukeltą sinaptosomų preparatų ⁴⁵Ca⁺⁺ sunaudojimą; šis faktas rodo junginio inhibicinį poveikį į neuroninį kalcio sunaudojimą, kurio IC₅₀ reikšmės atitinkamai yra 45,6 μM (K⁺ sukeltas ⁴⁵Ca⁺⁺ sunaudojimas) ir 4.5 μM (veratrino sukeltas ⁴⁵Ca⁺⁺ sunaudojimas). Remiantis šiais tyrimais, (I) ir (Ia) formulių junginiai gali būti panaudoti gydant ligas ir silpnaprotystę, kurias lydi pažinimo procesų (mokymosi, atminties) pablogėjimas, tokias kaip multiinfarktinė ir Alchaimerio tipo silpnaprotystės, būsenos po priepuolio, išeminiai pažeidimai, centrinės nervų sistemos traumos padariniai, parkinsonizmas, Hantingtono chorėja arba išsėtinė sklerozė. Numatomos terapinės (I) ir (Ia) formulių junginių dozės yra tarp 0.1 ir 40 mg kūno masės kilogramui, vartojant peroraliniu būdu kartą arba kelis kartus per dieną.

Remiantis teiginiu iš ankstesnės šios srities Europos patentinės paraiškos Nr. 0431943 A2 ir *J. Med. Chem.* 35, 3973 (1973), kad panašios struktūros junginiai turi antiaritminį poveikį, mūsų junginiai taip pat buvo testuojami šiuo požūriu.

Šie eksperimentai buvo atlikti su uretanu anestezuotomis (1,25 g/kg i.p.) žiurkėmis (kūno masė 180-200 g) tokiu būdu: 50 μg/kg akonitino (cheminis pavadinimas - acetilbenzoilakoninas) buvo suleidžiama į uodegos veną ir po penkių minučių elektrokardiograma, pajungus elektrodus prie dešinės priekinės ir kairės galinės kojų, buvo stebimi aritminiai pakenkimai [*J. Med. Exp.* 10, 93 (1964)].

Antiaritminio poveikio nustatymui testuojami junginiai buvo intraveniškai (i.v.) įvedami atitinkamai prieš 2 minutes arba peroraliniu būdu prieš vieną valandą prieš akonitino įvedimą. (Įvedimo būdas yra pateiktas žemiau esančioje lentelėje).

Akonitino sukelta aritmija įvertinta tokiu būdu, kad aritmijos atsiradimas yra apibūdinamas didėjančiu skaičiumi, ir suskaičiuavus vidurkį kontrolinėje bei testuojamoje grupėje, paveiktos junginių grupės vidurkis išreiškiamas procentais nuo kontrolės. Aritmija apibūdinta tokiais balais:

Balai	Simptomai
0	visiška apsauga
1	pavienės ventrikulinės ekstrasistolės
2	serijinės ventrikulinės ekstrasistolės
3	pauzės po 2- ir 3-jų širdies smūgių
4	ventrikulinė tachardija
5	ventrikulinė fibriliacija, mirtis

3 lentelė.

Aritminio poveikio tyrimų rezultatai

Junginys	Dozė (mg/kg)	Įvedimo būdas	Inhibicija (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
Kontrolė	-	-	Vidurkio balas = 3,9	-
Bisaramilas	0,3	i.v.	20	0,49
	0,5	i.v.	48	
	1,0	i.v.	91	
Chinidinas	0,3	i.v.	34	6,66
	10,0	i.v.	55	
	30,0	i.v.	83	
Meksiletinas	1,0	i.v.	29	2,51
	3,0	i.v.	68	
	10,0	i.v.	62	
Amiodaronas	3,0	i.v.	13	7,04
	5,0	i.v.	29	
	10,0	i.v.	70	
4600592	10	i.v.	3	-
	30	i.v.	19	
	30	p.o.	0	
4611265	10	i.v.	21	-
	30	i.v.	10	
	30	p.o.	0	
4611267	10	i.v.	0	-
	30	i.v.	29	
	30	p.o.	0	
4610351	10	i.v.	16	-
	30	i.v.	16	
	30	p.o.	5	
4611266	10	i.v.	21	-
	30	i.v.	3	

	30	p.o.	0	
--	----	------	---	--

Pastaba: lentelėse pateikti kodiniai numeriai atitinka šiuos junginius:

- 4600592: žinomas (I) formulės junginys, kuriame R yra vandenilis,
 4610351: (I) formulės junginys, kuriame R yra chloras,
 4611109: (I) formulės junginys, kuriame R yra bromas,
 4610282: (I) formulės junginys, kuriame R yra fluoras,
 4610350: (I) formulės junginys, kuriame R yra nitrogrupė,
 4611265: (Ia) formulės junginys, kuriame R ir R' yra tret.-butilo grupė,
 4611266: (I) formulės junginys, kuriame R yra tret.-butilo grupė,
 4611267: (Ia) formulės junginys, kuriame R ir R' yra vandenilis,
 Amiodaronas: (2-butil-3-benzofuranil)-{4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-dijodfenil}ketonas,
 Bisaramilas: 3-metil-7-etil-9 α -(4-chlorbenzoioksi)-3,7-diazobiciklo[3.3.1]nonano vandenilio chloridas,
 Chinidinas: (S)-(6-metoksi-4-chinolinil)-[(2R.4S.5R)-vinil-2-chinuklidinil]metanolis,
 Meksiletinas: 1-metil-2-(2,6-ksililoksi)etilaminas,
 TRH: 5-okso-L-prolil-L-histidil-L-prolino amidas,
 Vinpocetinas: etilapovincaminatas.

Rezultatų įvertinimas

Intraveniškai įvestas akonitinas sukelia gerai atsikartojančią tiek laiko (trukmės), tiek ir poveikio aštrumo atžvilgiu aritmiją. Pagal įvertinimus (balų vidurkis = 3,9), panaudota akonitino dozė sukelia labai smarkią aritmiją (ventrikulinė tachardija, fibriliacija). Žinomi antiritmikiniai agentai inhibuoja aritmijos išsivystymą nuo dozės priklausomu būdu. Gauti rezultatai gerai sutampa su anksčiau publikuotomis reikšmėmis [Orvostudomany 33, 347-361 (1982)]. Pagal šį išradimą junginiai neapsaugo nuo akonitino aritmijos išsivystymo nei įvedus juos peroraliniu, nei intraveniniu būdu, t.y. šio išradimo junginiai nerodo jokio antiaritmikio poveikio šiame modelyje.

Pradinėmis medžiagomis panaudoti 1-(4'-pakeisti benzil)-4-piperidonai (II) gali būti pagaminami pagal žinomas literatūroje reakcijas:

a) išeinant iš 4-pakeistų benzilaminų - šio junginio prijungimas prie dviejų molių akrilo rūgšties esterio, intramolekulinė esterio kondensacija bei hidrolitinis dekarboksilinimas duoda (II) junginį [*Helv. Chim. Acta*, **41**, 1188 (1958); *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2108 (1946)];

b) išeinant iš 4-pakeistų benzilhalogenidų - 4-piperidono monohidrato vandenilio chloridas, esant rūgštis surišančiam agentui, alkilavimo reakcijoje gaunamas (II) junginys [*Synth. Comm.* **20**, 3535 (1990)].

Šis išradimas yra detaliai iliustruojamas toliau duodamais pavyzdžiais, kurie neriboja jo apimtį.

1 pavyzdys

(I) formulės junginių laisvų bazių gavimas spirociklizacijos būdu

a) 100 ml tolueno tirpalas, kuriame yra 0,22 mol (II) formulės 4-piperidono ir 27,2 g (0,2 mol) 2-hidroxiacetofenono, supilamas į apvaliadugnę kolbą su maišikliu, grįžtamu šaldytuvu ir vandens atskyrimo įtaisu. Pradėjus maišyti, kambario temperatūroje į mišinį sulašinama 4 g (56 mmol) pirolidino. Baigus lašinti, reakcijos mišinys šildomas iki virimo temperatūros ir virinama dar 2-24 valandas, palaipsniui atskiriant vandenį. Tada reakcijos mišinys atšaldomas ir supilamas į 150 ml vandens. Atskyrus sluoksnius, vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 50 ml tolueno. Sumaišyti tolueno ekstraktai perplaunami 10 ml vandens ir nugarinami. Liekana, likusi išgarinus tolueno fazę, atsargiai maišoma su diizopropilo eteriu tol, kol prasideda kristalizacija, ir, jeigu reikia, perkristalinama iš aprotoninio tirpiklio, pvz., etanolio, gaunant 60-75% išgryninto produkto.

b) 0,1 mmol (II) formulės 4-piperidono, 0,1 molio 2-hidroxiacetofenono ir 0,1 molio pirolidino virinama su grįžtamu šaldytuvu metanolyje (25 ml) 3-8 val. Reakcijos eiga yra sekama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Atšaldžius reakcijos mišinį, (I) junginys išsikristalina (jeigu tai neatsitinka šildymo metu). Išsikristalinimą galima pagreitinti šaldant mišinį

šaldytuve per naktį. Nufiltravus ir perplovus kristalus ant filtro šaltu metanoliu, gaunama 80-92% (skaičiuojant nuo teorinio kiekio) (I) junginio.

2 pavyzdys

(I) formulės junginio laisvos bazės gavimas, alkilinant spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono adityvinę druską su rūgštimi

25,4 g (0,1 mol) spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono vandenilio chlorido, 0,105 molio (III) formulės junginio ir 17 g natrio rūgščiojo karbonato mišinys 50 ml metanolio virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Virinimas yra tęsiamas tol, kol reakcijos mišinyje yra sunaudojamas spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas (nustatoma plonasluoksnės chromatografijos (TLC) būdu). Tai užima 4-8 valandas.

Gauti (I) formulės junginiai iš reakcijos mišinio gali būti išskiriami tokiais būdais:

1) Nufiltravus karštą reakcijos mišinį, ant filtro surinkta medžiaga kruopščiai perplaunama 20 ml, po to du kartus po 10 ml vandens. Metanolinis pokristalizacinis tirpalas nesumaišomas su perplovimo tirpalais. (I) formulės junginys yra gaunamas dviejų tipų: pirmasis yra kieta medžiaga, perplauta ant filtro, o antrasis yra medžiaga, iškritusi kristalais iš metanolinio pokristalizacinio tirpalo.

2) Išgarinus pokristalizacinį metanolinį tirpalą, liekana atsargiai sumaišoma su vandeniu. Jei (I) formulės junginys yra iškrenta kristalų pavidalu, jis nufiltruojamas; o jeigu kristalai neiškrenta, mišinys su vandeniu yra ekstrahuojamas organiniu tirpikliu (tokiu kaip dichlormetanas) ir ekstraktas nugarinamas.

(I) formulės junginys buvo perkristalinamas kiekvienu atveju. Šiam tikslui geriausiai tinka C₁₋₃ alkoholis (toks kaip metanolis, etanolis arba izopropanolis), eteris (pvz., diizopropilo eteris), esteris (toks kaip etilacetatas) arba acetonitrilas.

Tie patys reagentai gali būti naudojami vykdant alkilavimo reakciją ir kituose tirpikliuose; pasirodė, kad tinkamiausi iš jų yra acetonitrilas ir izopropanolis. Dažniausiai (I) formulės junginys išsikristalina iš šių tirpiklių, ir

jį su neorganinių druskų priemaišomis galima atskirti nufiltruojant. Kadangi (I) formulės laisvos bazės formos junginys yra gana netirpus vandenyje, jį galima nesunkiai išgryninti. Šaltuose organiniuose tirpikliuose (metanolyje, izopropanolyje, acetonitrile) ištirpsta tik labai nedidelis (I) formulės junginio kiekis, kuris gali būti atskiriamas nugarinus tirpiklį ir perkristalinus liekaną.

3 pavyzdys

(I) formulės junginio adityvinių druskų su rūgštimis gavimas

a) Vandenilio chloridų gavimas

Vienas mmolis (I) formulės junginio laisvos bazės 15 min maišomas 6 ml 0,5 mol/l koncentracijos vandenilio chlorido rūgšties tirpale 50 °C temperatūroje. Atšaldžius (didesnei išeigai gauti laikoma šaldytuve) ir tirpalą nufiltravus, jeigu norima, iškritęs hidrochloridas perkristalinamas iš protoninio tirpiklio.

b) Vandenilio chloridų gavimas

Vienas mmolis (I) formulės junginio laisvos bazės ištirpinamas verdančiame organiniame tirpiklyje, pvz., etilacetate (20 ml) arba C₁₋₃ alkoholyje (10 ml). Į konc. (I) formulės laisvos bazės junginio tirpalą pridedamas nedidelis perteklius dujinio vandenilio chlorido tirpalo tame pačiame tirpiklyje. Nuosėdų kiekis padidinamas šaldant tirpalą, po to jos nufiltruojamos. Jeigu norima, nuosėdos perkristalinamos iš organinio tirpiklio, dažniausia iš C₁₋₃ alkoholio.

c) Vandenilio maleato druskų gavimas

Vienas mmolis (I) formulės junginio laisvos bazės ištirpinamas organiniame tirpiklyje (geriausia etanolyje arba eteriye) ir pridedama eterinio tirpalo su 1,2 mmol maleino rūgšties. Nufiltravus iškritusį vandenilio maleatą, geriausia perkristalinti jį iš etanolio.

Pagal aukščiau pateiktą aprašymą pagaminti tokie (I) formulės junginiai:

R	Druska/laisva bazė	Perkristalinimo tirpiklis	Lydymosi temp., °C
Cl	laisva bazė	metanolis	82-84
Cl	vandenilio maleatas	etanolis	190-192

Cl	vandenilio chloridas	etanolis	274-275
H	laisva bazė	diizopropilo eteris	103-104*
H	vandenilio chloridas	pagal a)	275 (skylą)
Br	laisva bazė	metanolis	93-95
F	laisva bazė	etanolis	117-119
NO ₂	laisva bazė	etanolis	133-135
(CH ₃) ₃ C-	laisva bazė	diizopropilo eteris	149-151
(CH ₃) ₃ C-	vandenilio chloridas	pagal 3.b. pavyzdį	282-285 (skylą)
(CH ₃) ₃ C-	vandenilio maleatas	etanolis	175-178
(CH ₃) ₃ C-	vandenilio fumaratas	etanolis	255-258 (skylą)

* (I) formulės žinomo junginio, kuriame R yra vandenilis, lydymosi temperatūra yra 103-104°C, o pagal literatūros duomenis - 91-93°C. Šio junginio negalima išgryninti pagal literatūroje aprašytus metodus, nes norimas produktas nesikristalina iš benzeno arba benzeno ir cikloheksano mišinio.

4 pavyzdys

(I) formulės junginių ir (Ia) formulės ketvirtinių druskų vienalaikis gavimas iš (IV) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono

2,54 g (0,01 molio) spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono vandenilio chlorido, 10 ml metanolio, 1,7 g rūgščiojo natrio karbonato ir 2,02 ml (0,011 molio) 4-tret.-butilbenzilo bromido mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas. Virinimo eigoje iš pradžių kieta fazė ištirpsta, o po to nusėda nauja kieta fazė. Po to reakcijos mišinys paliekamas šaldytuve per naktį, šaltas mišinys yra filtruojamas. Gauta kieta fazė (3,10 g, kuri lydosi plačiose ribose) sumaišoma su 30 ml tolueno ir vėl filtruojama. Gauta kieta fazė (1 g) perkristalinama iš 25 ml metanolio ir gaunama 0,64 g gryno 1',1'-bis(4-tret-butilbenzil)-spiro[2H-4(3H)-okso-1-benzopiran-2,4'-piperidinio] bromido, kurio lyd. temp. 255-258°C.

Nugarinus pokristalizacinį tolueno tirpalą ir liekaną (1,97 g) perkristalinus iš 35 ml diizopropilo eterio, gaunama 1,5 g gryno 1'-(4-tert-butilbenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono, kurio lyd. temp. 149-151°C.

5 pavyzdys

(Ia) formulės ketvirtinių druskų gavimas iš (IV) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono

2,54 g (0,01 molio) spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono vandenilio chlorido, 5 ml metanolio, 1,7 g rūgščiojo natrio karbonato ir 2,53 ml (0,02 molio) benzilchlorido mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas ir gaunama 3,66 g 1',1'-dibenzil-spiro[2H-4(3H)-okso-1-benzopiran-2,4'-piperidinio] vandenilio chlorido, kuris perkristalinamas iš metanolio; lyd. temp. 262 °C (skyla).

6 pavyzdys

(Ia) formulės ketvirtinių druskų gavimas iš (I) formulės 1'-benzil-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onu

3,07 g (0,10 molio) 1'-benzil-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono, 15 ml metanolio ir 1,3 g benzilchlorido mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 valandas ir gaunama 3,13 g 1',1'-dibenzil-spiro[2H-4(3H)-okso-1-benzopiran-2,4'-piperidinio] vandenilio chlorido, kuris yra identiškas 5 pavyzdžio produktui. Perkristalinus iš metanolio produktas lydosi 262°C skildamas.

7 pavyzdys

Farmacinės kompozicijos

a) 100 mg masės tabletės, turinčios po 10 mg veikliojo ingrediento

<u>Komponentai:</u>	<u>g</u>
Veiklusis ingredientas	50,0
Laktozė	285,0
Bulvių krakmolas	100,0
Natrio dodecilsulfatas	2,5
Polivinilpirolidonas (Kollidon-K90 ^R)	5,0
Mikrokristalinė celiuliozė (Avicel ^R)	50,0
Augalinis aliejus (Stereotex ^R)	7,5

Aukščiau išvardinti komponentai dažniausiai yra drėgnų granuliuojami, po to iš jų presuojamos tabletės, turinčios po 10 mg veikliojo ingrediento.

b) 125 mg masės dražė, turinčios po 10 mg veikliojo ingrediento

Tabletės, pagamintos pagal aukščiau pateiktą aprašymą, yra žinomu būdu apvelkamos apvalkalu, kurį sudaro cukrus ir talkas. Dražė nupoliruojamos bičių ir karnaubo vaško mišiniu.

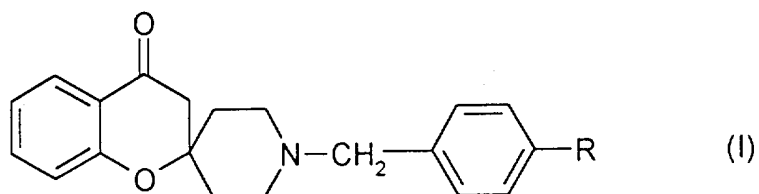
c) Kapsulės, turinčios po 20 mg veikliojo ingrediento

<u>Komponentai:</u>	<u>g</u>
Veiklusis ingredientas	40,0
Natrio laurilsulfatas	12,0
Laktozė	102,0
Bulvių krakmolas	102,0
Magnio stearatas	2,4
Koloidinis silicio dioksidas	1,6

Komponentai gerai sumaišomi ir mišinys sudedamas į kietos želatinos kapsules, turinčias po 20 mg veikliojo ingrediento.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

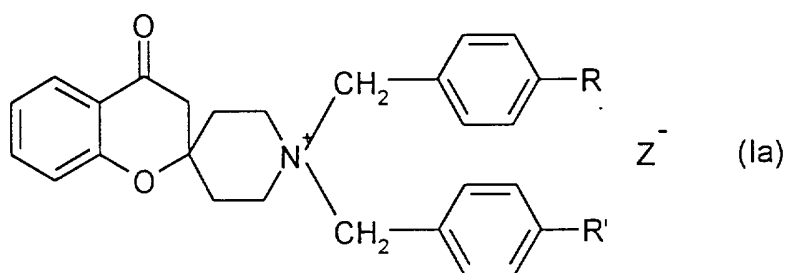
1. Spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono dariniai, kurių formulė (I):



kurioje

R yra halogenas, nitrogrupė arba tiesios arba šakotos grandinės C₁₋₆ alkilo grupė; ir jų adityvinės druskos su rūgštimis;

bei jų ketvirtinės druskos, kurių formulė (Ia):



kurioje

R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau pateiktam R apibūdinimui, o taip pat gali būti vandenilis, ir

Z reiškia vieną anijono ekvivalentą,

palengvinantys įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės arba jas lydinčius simptomus.

2. Junginys, kurio formulė (I), pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:

1'-(4-fluorbenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas,

1'-(4-chlorbenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas,

1'-(4-brombenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas,

1'-(4-nitrobenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas,

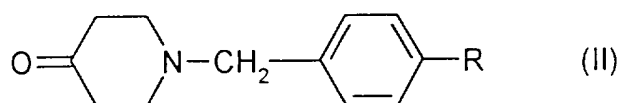
1'-(4-tret-butilbenzil)-spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-onas,

ir jų adityvinės druskos su rūgštimis, bei (Ia) formulės junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro 1',1'-bis(4-tret-butilbenzil)-spiro[2H-4(3H)-okso-1-benzopiran-2,4'-piperidinio]bromidas ir 1',1'-dibenzil-spiro[2H-4(3H)-okso-1-benzopiran-2,4'-piperidinio]chloridas.

3. Farmacinės kompozicijos, palengvinančios įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės ir jas lydinčius simptomus, besiskiriančios tuo, kad jose, kaip veiklusis agentas, yra (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio, kuriame R yra vandenilis, halogenas, nitrogrupė arba tiesios arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė, arba jo adityvinės druskos su rūgštimi ir/arba jo (Ia) formulės ketvirtinės druskos, kurioje R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau nurodytiems R, apibūdintiems ankstesniame punkte, o Z' yra vienas anijono ekvivalentas, efektyvi dozė mišinyje su užpildais, skiedikliais, paskaninančiomis medžiagomis, aromatizavimo medžiagomis, stabilizatoriais, pH ir tirpalo izotoniškumo sureguliuavimo medžiagomis, o taip pat kompozicijos sudarymą palengvinančiais priedais ir kitomis pagalbinėmis medžiagomis, kurios paprastai naudojamos tokių kompozicijų gamyboje.

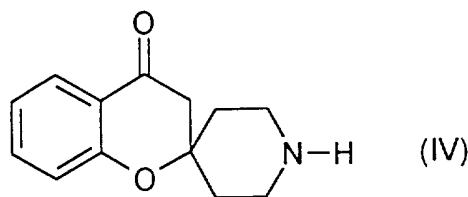
4. Naujų (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinių, kuriuose R yra halogenas, nitro grupė arba tiesios arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė, ir jų adityvinių druskų su rūgštimis, bei (Ia) formulės ketvirtinių druskų, kuriose R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau pateiktam R apibūdinimui, o taip pat gali būti vandenilis, o Z' reiškia vieną anijono ekvivalentą, palengvinančių įvairios patologinės kilmės silpnaprotystės arba jas lydinčius simptomus, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis apima:

a) o-hidroksiacetofenono reakciją su N-(p-pakeistu benzil)-4-piperidono dariniu, kurio formulė (II):

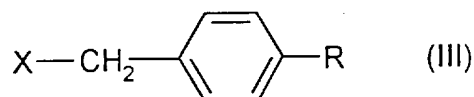


kurioje R yra halogenas, nitro grupė arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė, esant piperolidinui; arba

b) spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono, kurio formulė (IV):



alkiliniamą p-pakeistu benzilhalogenidu, kurio formulė (III):



kurioje R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, o X reiškia chlorą arba bromą, esant rūgštis surišančiam agentui, ir po to, jeigu norima, (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio, kuriame R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, gauto a) ir/arba b) būdu bazės formoje, pavertimą į jo adityvinę druską su rūgštimi, veikiant rūgštimi; ir/arba, jeigu norima, (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio, kuriame R reiškia halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, gauto jo adityvinės druskos su rūgštimi formoje, bazės išlaisvinimą, veikiant baze; arba

c) (IV) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio arba jo adityvinės druskos su rūgštimi, arba (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio arba jo adityvinės druskos su rūgštimi, kuriuose R reiškia vandenilį, halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, kvaternizavimą (III) formulės benzilhalogenidu, kuriame R reiškia vandenilį, halogeną, nitro grupę arba tiesios ar šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę, o X yra chloras arba bromas, gaunant (Ia) formulės ketvirtines druskas, kuriuose R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau minėtam R, arba gali reikšti vandenilį; o Z reiškia vieną anijono ekvivalentą.

5. Farmacinių kompozicijų, palengvinančių įvairios patologinės kilmės silpnaprotystes ir jas lydinčius simptomus, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis susideda iš (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinio, kuriame R yra vandenilis, halogenas, nitrogrupė arba tiesios

arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė, arba jo adityvinės druskos su rūgštimi ir/arba jo (Ia) formulės ketvirtinės druskos, kurioje R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau nurodytiems R, apibūdintiems ankstesniame punkte, o Z⁻ yra vienas anijono ekvivalentas, efektyvios dozės sumaišymo su užpildais, skiedikliais, paskaninančiomis medžiagomis, aromatizavimo medžiagomis, stabilizatoriais, pH ir tirpalo izotoniškumo sureguliuavimo medžiagomis, o taip pat kompozicijos sudarymą palengvinančiais priedais ir kitomis pagalbinėmis medžiagomis, kurios paprastai naudojamos tokių kompozicijų gamyboje, ir šio mišinio pavertimo farmacine kompozicija.

6. (I) formulės spiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4(3H)-ono darinys, kuriame R yra vandenilis, halogenas, nitrogrupė arba tiesios arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupė, arba jo farmaciškai tinkama adityvinė druska su rūgštimi ir/arba jo (Ia) formulės ketvirtinė druska, kurioje R ir R' yra tokie patys arba skirtingi ir yra identiški aukščiau nurodytiems R, apibūdintiems ankstesniame punkte, skirtas panaudoti žinduolių, įskaitant žmogų, įvairios patologinės kilmės silpnaprotysčių ir jas lydinčių simptomų gydymui.