

(19)



(10) **LT 4838 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4838** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/41**
C07D271/113
- (21) Paraiškos numeris: **2000 068**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 07 14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 03 26**
- (45) Patento paskelbimo data: **2001 08 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/00910**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 01 15**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 07 14**
- (30) Prioritetas: **072966, 1998 01 29, US**
102274, 1998 09 29, US
- (72) Išradėjas:
Piyasena HEWAWASAM, US
Min DING, US
John E. STARRETT, US
- (73) Patento savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
1,3,4-oksadiazolono dariniai

- (57) Referatas:

Šiame išradime pateikiami nauji oksadiazolono dariniai, turintys bendrąją formulę (I), kurioje A, B, D ir R yra tokie, kaip nurodyta aprašyme, jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos arba solvatai tinka gydyti sutrikimams, kurie yra susiję su didelio laidumo kalcio aktyvuotų K⁺ kanalų atidarymu.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra skirtas naujiems 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-ono, kuris yra didelio laidumo kalcio aktyvuotų kalio (BK) kanalų modulatorius ir todėl yra naudingas apsaugant neuronines ląsteles ir apsaugant nuo ligų, atsirandančių dėl ląstelių membranos poliarizacijos ir laidumo funkcijos sutrikimų, dariniams. Šiame išradime taip pat pateikiamas gydymo naujaisiais pakeistais oksadiazolono dariniais būdas ir jų farmacinės kompozicijos.

IŠRADIMO KILMĖ

Dabartiniu metu pripažįstama, kad insultas yra trečioji iš vyraujančių suaugusių invalidumo ir mirties priežasčių Jungtinėse Valstijose ir Europoje. Praėjusiam dešimtmetyje buvo išbandyta keletas terapinių strategijų su insultu susijusių smegenų pažeidimų sumažinimui, įskaitant AMPA/kainato inhibitorius, N-metil-D-aspartatą (NMDA) ir adenozino įsisavinimo inhibitorius. Šio išradimo tikslas yra pateikti naujus junginius, kurie moduluotų kalio kanalus, ypač didelio laidumo kalcio aktyvuotus kalio (BK) kanalus, ir būtų tinkami insulto sukeltų neuronų pažeidimų išeminėse būklėse sumažinimui.

Kalio kanalai vaidina pagrindinį vaidmenį reguliuojant ląstelės membranos potencialą ir moduluojant ląstelės sužadinamumą. Pačius kalio kanalus reguliuoja įtampa, ląstelių metabolizmas, kalcio jonai ir receptorių tarpininkaujami procesai. [Cook, N.S., *Trends in Pharmacol. Sciences*, **9**, pp. 21-28 (1988); ir Quast, U. and Cook, N.S., *Trends in Pharmacol. Sciences*, **10**, pp.431-435 (1989)]. Kalcio aktyvuoti kalio (K_{Ca}) kanalai yra kita jonų kanalų grupė, kurių aktyvumas irgi priklauso nuo viduląstelių kalcio jonų. K_{Ca} kanalų aktyvumą reguliuoja viduląstelinis $[Ca^{2+}]$, membranos potencialas ir fosforilinimas. Remiantis jų vienkanaliniais laidumais simetriniuose K^+

tirpaluose, K_{Ca} kanalai yra skirstomi į tris poklases: didelio laidumo (BK) > 150 pS; vidutinio laidumo 50-150 pS; mažo laidumo < 50 pS. ("pS" reiškia pikosimeną - elektrinio laidumo vieneta). Didelio laidumo kalcio aktyvuoti kalio (BK) kanalai yra daugelyje sužadintamų ląstelių, įskaitant neuronus, širdies ląsteles ir įvairių tipų lygiųjų raumenų ląsteles. [Singer, J.J. and Walsh, J.V., *Pflügers Archiv.*, **408**, pp. 98-111 (1987); Baró, I., and Escande, D., *Pflügers Archiv.*, **414**, (Suppl. 1), pp. S168-S170 (1989); ir Ahmed, F. et al., *Br. J. Pharmacol.*, **83**, pp. 227-233 (1984)].

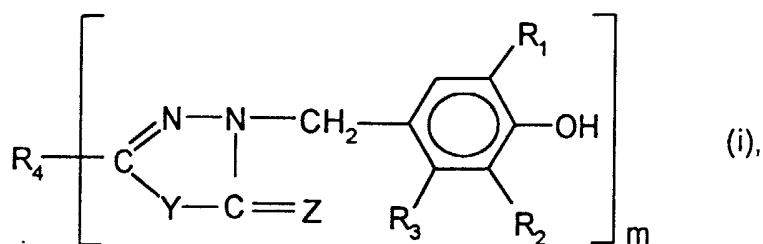
Kalio jonai vaidina dominuojančią rolę kontroliuojant ramybės būsenoje esančios membranos potencialą daugelyje sužadintamų ląstelių ir palaikant transmembraninę įtampą netoli K^+ pusiausvyrinio potencialo (E_K), esančio maždaug -90 mV. Buvo parodyta, kad kalio kanalų atidarymas pastumia ląstelės membranos potencialą link pusiausvyrinio kalio membranos potencialo (E_K), įvykstant ląstelės hiperpolarizacijai. [Cook, N.S., *Trends in Pharmacol. Sciences*, **9**, pp. 21-28 (1988)]. Hiperpolarizuotos ląstelės turi sumažintą atsaką potencialiai žalojantiems depolarizuojantiems jaudikliams. BK kanalai, kuriuos reguliuoja ir įtampa, ir viduląstelinis Ca^{2+} , veikia apribodami depolarizaciją ir kalcio įėjimą, ir gali būti ypatingai efektyvūs žalojantiems jaudikliams blokuoti. Todėl ląstelių hiperpolarizacija per BK kanalų atidarymą gali duoti neuroninių ląstelių apsaugą išeminėse sąlygose.

Kalio kanalų vaidmuo žmogaus šlapimo pūslės lygiųjų raumenų veikloje yra aptariama S. Trivedi, et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. (1995), **213**, No.2, pp. 404-409.

Buvo aprašyta eilė sintetinių ir gamtinių junginių, pasižyminčių BK kanalų atidarymo aktyvumu. *Avena* pironas, išekstrahuotas iš *avena sativa* paprastųjų avižų, buvo identifikuotas kaip BK kanalus atidaranti medžiaga, naudojant lipidinio bisluoksnio metodiką [International Patent application WO 93/08800, publikuota 1993 m. gegužės 13 d.]. Buvo rasta, kad flavonoidas floretinas veikia Ca^{2+} aktyvuotų kalio kanalų *Xenopus laevis* mielinintose nervinėse skaidulose atidarymą, naudojant išorinius lipdukus [Koh, D-S., et al., *Neuroscience Lett.*, **165**, pp. 167-170 (1994)].

U.S. 3,971,803, išleistame S. Rosenberger ir K. Schwarzenbach, 1976

m. liepos 27 d., yra susijęs su junginiais, kurių formulė (i):



kurioje

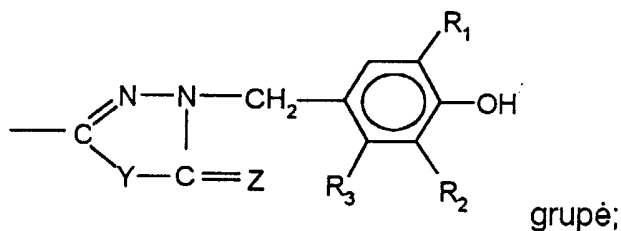
R_1 yra alkilas, cikloalkilas arba aralkilas;

R_2 yra vandenilis arba R_1 ;

R_3 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra O arba S;

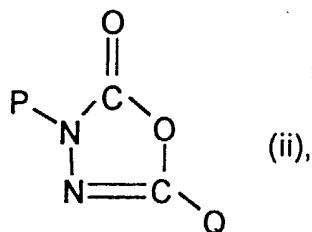
R_4 yra arba (1), jeigu $m=1$, C_{1-8} alkilenas, $-C_xH_{2x}-Q-C_yH_{2y}-$ (Q yra O arba S, x ir y yra sveiki skaičiai, kurių suma yra 2-4), fenilenas, difenilenas arba



naftalenas, arba

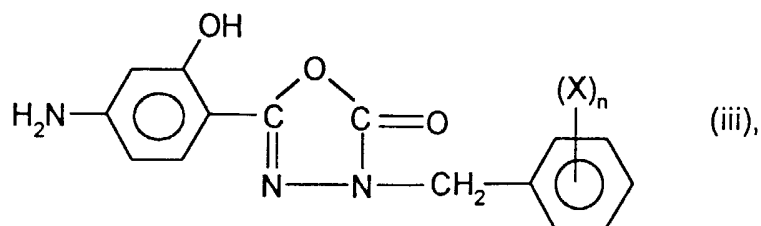
arba (2), jeigu $m=2$, alkilenas, alkileninis eteris, alkileninis tioeteris, difenilenas arba naftalenas. Šie junginiai yra antioksidantai organiniams polimerams.

EPO 0-533276-A1, publikuotoje 1993 m. kovo 24 d., parodyti junginiai, kurių formulė (ii):



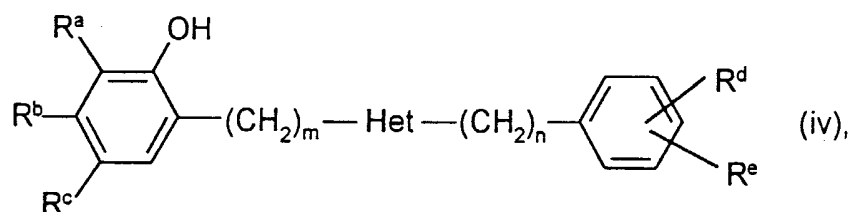
kurioje vienas iš P arba Q yra orto-pakeista fenilo grupė, o kitas yra pakeistas benzilas. Formulės (ii) junginiai yra miticidai ir insekticidai.

A.E. Wilder Smith *Arzneim. Forsch.* (1967) 67, No.17, pp. 768-772 aprašo junginių, kurių formulė (iii):



kurioje X yra H arba Cl, o n yra 1 arba 2, gavimą ir tyrimą. Junginiai turi tuberkulostatinių savybių. Formulės (iii) junginiai neapima junginių, turinčių para-pakaitus hidroksilo grupės atžvilgiu.

Romine *et al.* International Patent Application WO 98/04135, publikuotoje 1998 m. vasario 5 d., aprašo eilę difenil-heterociklų, kurių formulė (iv):

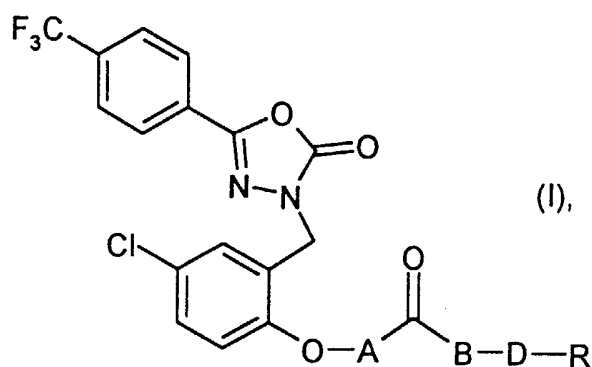


kurioje Het yra heterociklinė liekana, pasirinkta tarp kitų ir iš oksadiazolono. Junginiai yra naudingi kaip didelio laidumo kalcio aktyvuotų kalio kanalų modulatoriai, ir čia yra aprašyta pradinė medžiaga šio išradimo junginiams gauti, kurioje Het yra 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas, $m = 1$, $n = 0$, R^c yra chloras, R^d yra trifluormetilas, o $R^a = R^b = R^e$ yra vandenilis.

Nei viename iš šių literatūros šaltinių nėra aprašomi arba siūlomi nauji šio išradimo junginiai.

IŠRADIMO SANTRAUKA

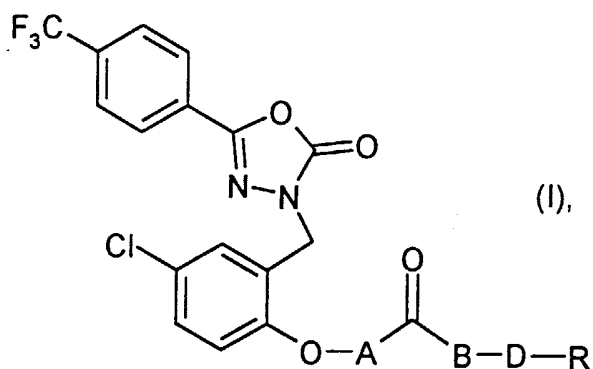
Šiame išradime pateikiami nauji 1,3,4-oksadiazolono dariniai, kurių bendroji formulė:



kurioje A, B, D ir R yra tokie, kaip apibūdinta žemiau, arba jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai. Šiame išradime taip pat pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina minėti dariniai, ir sutrikimų, jautrių kalio kanalų atidarymo aktyvumui, tokių kaip išemija, insultas, konvulsijos, epilepsija, astma, žarnyno suerzinimo sindromas, migrena, trauminis smegenų pažeidimas, stuburo smegenų pažeidimas, seksualinės funkcijos sutrikimas ir šlapimo nelaikymas, gydymo būdas.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šiame išradime pateikiami nauji 3-[(5-chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-ono dariniai, kurie yra didelio laidumo kalcio aktyvuotus K⁺-kanalus (BK kanalus) potencialiai atidarantios medžiagos, ir šie nauji dariniai turi bendrąją formulę:



kurioje

- A yra tiesioginė jungtis arba -CH₂O-;
- B yra tiesioginė jungtis arba deguonis;
- D yra -(CH₂)_n- arba -CH₂CHOHCH₂-;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;

R yra $-NR^1R^2$ arba $-\overset{\oplus}{N}R^1R^2R^3\overset{\ominus}{X}$, kurioje $\overset{\ominus}{X}$ yra priešanijonis;

- R^1 , R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

arba jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai.

Šiame išradime taip pat pateikiamas žinduolių gydymo arba apsisaugojimo nuo sutrikimų, kuriuose tarpininkauja didelio laidumo kalcio aktyvuotų K^+ kanalų (BK kanalų) atsidarymas, būdas, kuris apima I formulės junginio arba jo netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą minėtam žinduoliui. I formulės junginiai labiausiai yra tinkami išemijos, insulto, konvulsijų, epilepsijos, astmos, žarnyno suerzinimo sindromo, migrenos, trauminio smegenų pažeidimo, stuburo smegenų pažeidimo, seksualinės funkcijos sutrikimo ir šlapimo nelaikymo bei kitų sutrikimų, jautrių BK kanalo aktyvavimo aktyvumui, gydymui.

Čia ir apibrėžtyje naudojamas terminas " C_{1-4} alkilas" (jeigu kontekste nenurodyta kitaip) reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilo grupes, kaip antai metilą, etilą, propilą, izopropilą, butilą. Geriau, kai šiose grupėse yra 1 arba 2 anglies atomai.

Laikoma, kad čia ir apibrėžtyje naudojamas terminas "netoksiška farmaciškai priimtina druska" ir "priešanijonis" apima netoksiškas adityvines druskas su rūgštimis ir priešanijonius su neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis. Laikoma, kad tinkamos druskos su rūgštimis ir/arba tinkami rūgščių priešanijoniai apima neorganines druskas su rūgštimis, tokias kaip hidrochloridas, hidrobromidas, hidrojodidas, sulfatas, fosfatas ir panašias, ir organines druskas su rūgštimis ir/arba rūgšties priešanijonius, tokius kaip formiatas, acetatas, maleatas, citratas, sukcinatas, askorbatas, laktatas, fumaratas, metansulfonatas ir tartratas, kurie buvo naudojami sudaryti druskoms su baziniais aminais ir ketvirtiniais aminais.

Kadangi šio išradimo junginiuose gali būti asimetrinių anglies atomų, laikoma, kad šis išradimas apima I formulės junginių racematą bei atskiras enantiomerines formas, kaip aprašyta čia ir apibrėžtyje, pvz. norkamitino ir kamitino (D), (L) ir (DL) formas.

Bendru atveju, šio išradimo farmaciškai priimtinos druskos yra tokios, kuriose priešanijonis neturi didelio įnašo į druskos toksiškumą arba farmakologinį aktyvumą. Kai kuriais atvejais jos turi fizines savybes, kurios daro jas labiau pageidautinomis farmacinėms receptūroms, tokias kaip tirpumas, nehigroskopiškumas, presuojamumas tablečių gamybos požiūriu ir suderinamumas su kitais ingredientais, su kuriais medžiaga gali būti naudojama farmacijos tikslams. Druskos paprastai yra pagaminamos sumaišant I formulės junginį su pasirinkta rūgštimi, geriausia tirpale, imant perteklių paprastai naudojamų inertinių tirpiklių, tokių kaip vanduo, eteris, dioksanas, metileno chloridas, izopropanolis, metanolis, etanolis, etilacetatas ir acetonitrilas. Jos taip pat gali būti pagamintos dviejų junginių mainų reakcijoje arba veikiant jonitine derva sąlygomis, kurios leidžia išskirti norimas medžiagas, tokiomis kaip nusodinimas iš tirpalo arba ekstrakcija tirpikliu, eliuavimas iš dervos, arba sulaikymas ant jonitinės dervos.

Kai kurie šio išradimo junginiai, įskaitant farmaciškai priimtinas jų druskas, gali egzistuoti kaip solvatuotos formos, įskaitant hidratuotas formas, tokias kaip monohidratas, dihidratas, pusiau hidratas, trihidratas, tetrahidratas ir pan. Produktai gali būti tikri solvatai, bet kitais atvejais produktai gali tiesiog išlaikyti atsitiktinį tirpiklį arba būti solvato ir atsitiktinio tirpiklio mišinys. Šios srities specialistai turėtų suprasti, kad solvatuotos formos yra ekvivalentiškos nesolvatuotoms formoms ir laikoma, kad jas taip pat apima šis išradimas.

Šio išradimo būde terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia bendrą kiekvieno kompozicijos veikliojo ingrediento kiekį, kurio pakanka, kad pacientas turėtų reikšmingą naudą, t.y. būtų gydomos ūmios būklės, apibūdinamos didelio laidumo kalcio aktyvuotų K^+ kanalų atidarymu, arba pagreitinamas tokių būklių gijimas. Taikant atskiram veikliajam ingredientui, kuris yra vartojamas vienas, šis terminas reiškia vieną šį ingredientą. Taikant deriniui, šis terminas reiškia susumuotus veikliųjų ingredientų kiekius, kurie duoda terapinį efektą, nepriklausomai nuo to, ar jie vartojami derinyje, iš eilės ar vienu metu. Čia ir apibrėžtyje naudojamas terminas "gydyti, gydant, gydymas" reiškia apsisaugojimą nuo ligos arba pagerinimą ligos būklės, nuo

audinio pakenkimo ir/arba simptomų, susijusių su ląstelės membranos poliarizacijos ir laidumo funkcijos sutrikimais.

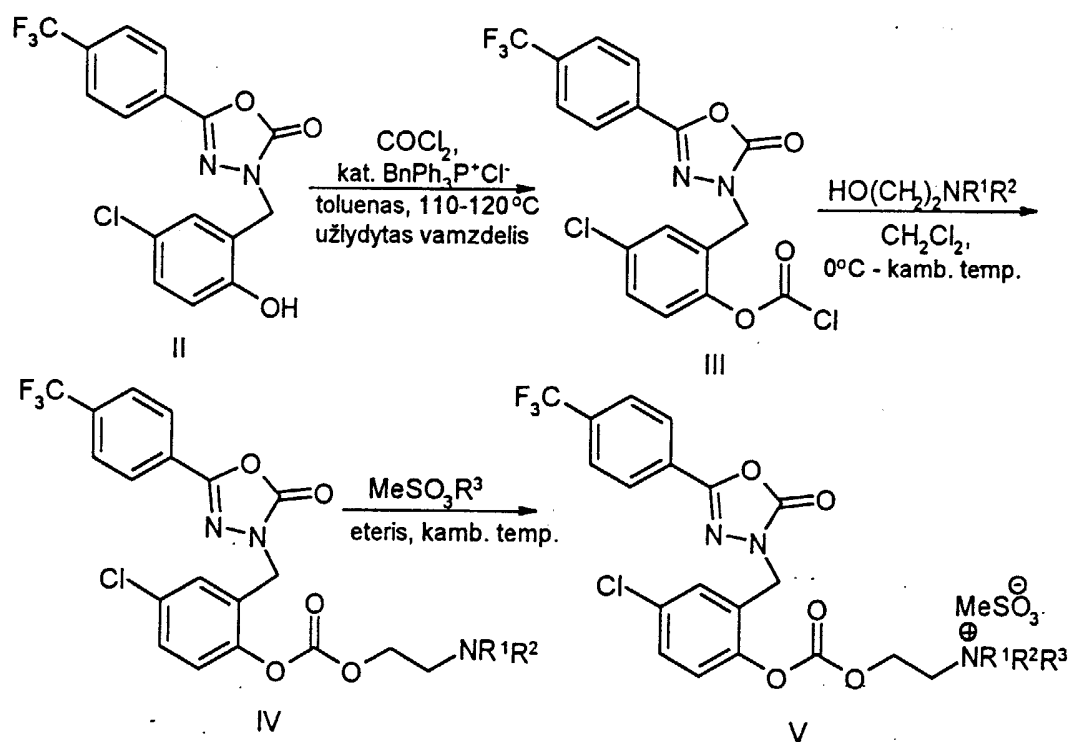
Kitu aspektu, šiame išradime pateikiami vandenyje tirpūs 3-[(5-chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-ono, kuris yra aprašytas WO 98/04135, provaistai. Čia naudojamas terminas "provaistas" reiškia veikliojo vaisto darinį, kuris vėl pavirsta veikliuoju vaistu, įvedus jį į organizmą. Konkrečiau, jis reiškia 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-ono darinius, kurie gali būti veiklūs vaistai ir/arba kuriuose gali vykti esterio arba metilenoksiesterio liekanos hidrolizė, arba esterio skilimas tokiu būdu, kad išsiskirtų laisvas veiklusis vaistas. Fiziologiškai hidrolizuojamos grupės tarnauja kaip provaistai; jos organizme hidrolizuojasi susidarant tam pačiam pradiniam vaistui, ir todėl pradinio vaisto vartojimui yra tinkamesni šio išradimo vandenyje tirpūs provaistai.

Dar kitu aspektu, šiame išradime pateikiamas žinduolių gydymo arba apsisaugojimo nuo sutrikimų, kuriuose tarpininkauja didelio laidumo kalcio aktyvuotų K^+ kanalų (BK kanalų) atsidarymas, būdas, kuris apima I formulės junginio arba jo netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, jo solvato arba jo hidrato terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą minėtam žinduoliui. I formulės junginiai yra labai tinkami išemijos, insulto, konvulsijų, epilepsijos, astmos, žarnyno suerzinimo sindromo, migrenos, trauminio smegenų pažeidimo, stuburo smegenų pažeidimo, šlapimo nelaikymo ir seksualinės funkcijos sutrikimo kaip vyrams (erekcijos sutrikimo, pavyzdžiui, dėl cukrinio diabeto, nugaros smegenų pažeidimo, prostatos radikalaus chirurginio pašalinimo, psichogeninės etiologijos arba bet kokios kitos priežasties), taip ir moterims, pagerinant kraujo pritekėjimą į lytinius organus, ypač į akytkūnį, bei kitų sutrikimų, jautrių BK kanalo aktyvavimo aktyvumui, gydymui. I formulės junginiai yra labiausiai tinkami galvos smegenų išemijai/insultui gydyti.

Dar kitu aspektu, šiame išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina bent vienas I formulės junginys derinyje su farmacine pagalbine medžiaga, nešikliu arba skiedikliu.

I formulės junginiai gali būti pagaminami pagal įvairias metodikas, tokias kaip pailiustruotos čia pavyzdžiuose, reakcijos schemose ir pagal jų variacijas, kurios turėtų būti aiškos specialistams. Įvairūs I formulės junginiai-provaistai lengviausiai gali būti pagaminami iš II formulės veikliojo vaisto substancijos, kuri yra pagaminama pagal bendrąją metodiką, aprašytą WO 98/04135 ir 1 pavyzdyje ir naudojama kaip pradinė medžiaga 1-5 reakcijų schemose pailiustuotuose būduose.

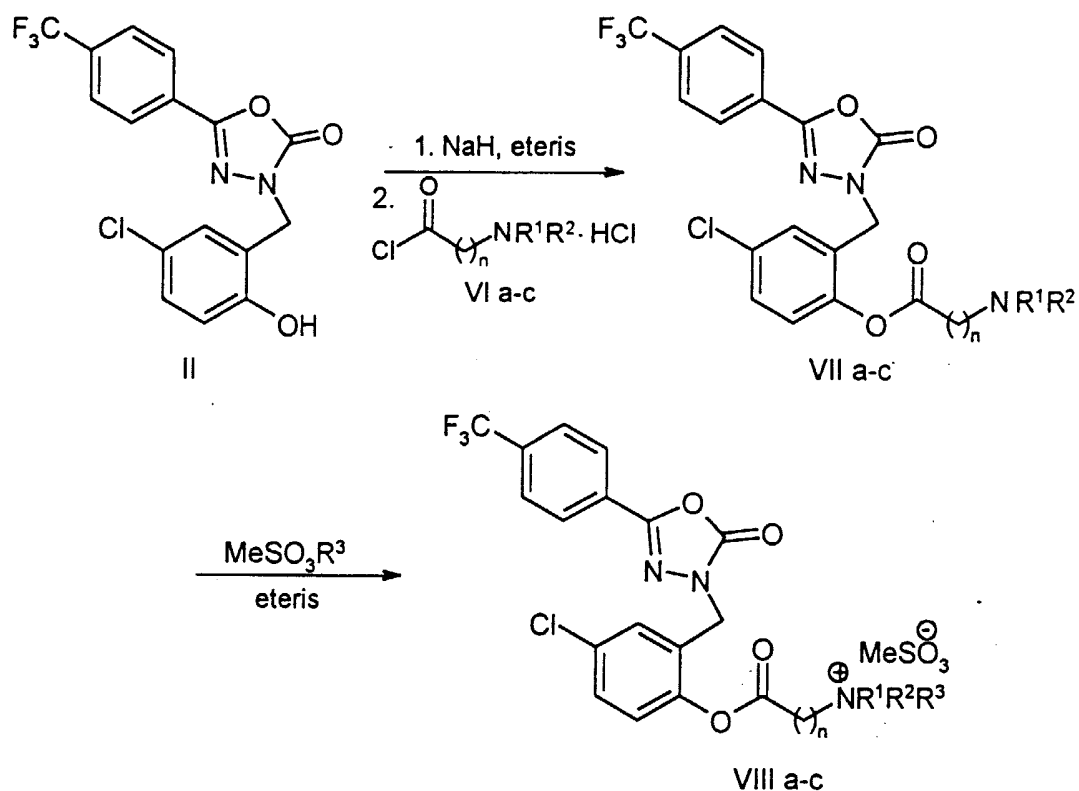
1 reakcijų schema



V formulės 1,3,4-oksadiazol-2-(3H)-ono darinių gavimas parodytas 1 reakcijų schemoje. II formulės junginys veikiamas fosgenu ir katalitiniu kiekiu tarpfazinio reagento, tokio kaip benziltrifenilfosfonio chloridas, toluene užlydytame vamzdyje, ir gaunamas III formulės chlorformiatas, kuris po to veikiamas atitinkamus pakaitus turinčiu N,N-dialkilaminoalkoholiu inertiniame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, gaunant IV formulės karbonatus. Jeigu norima pagaminti V formulės junginius, IV formulės amino-junginys kvaternizuojamas metilinimo agentu, tokiu kaip metilo metansulfonatas, ir

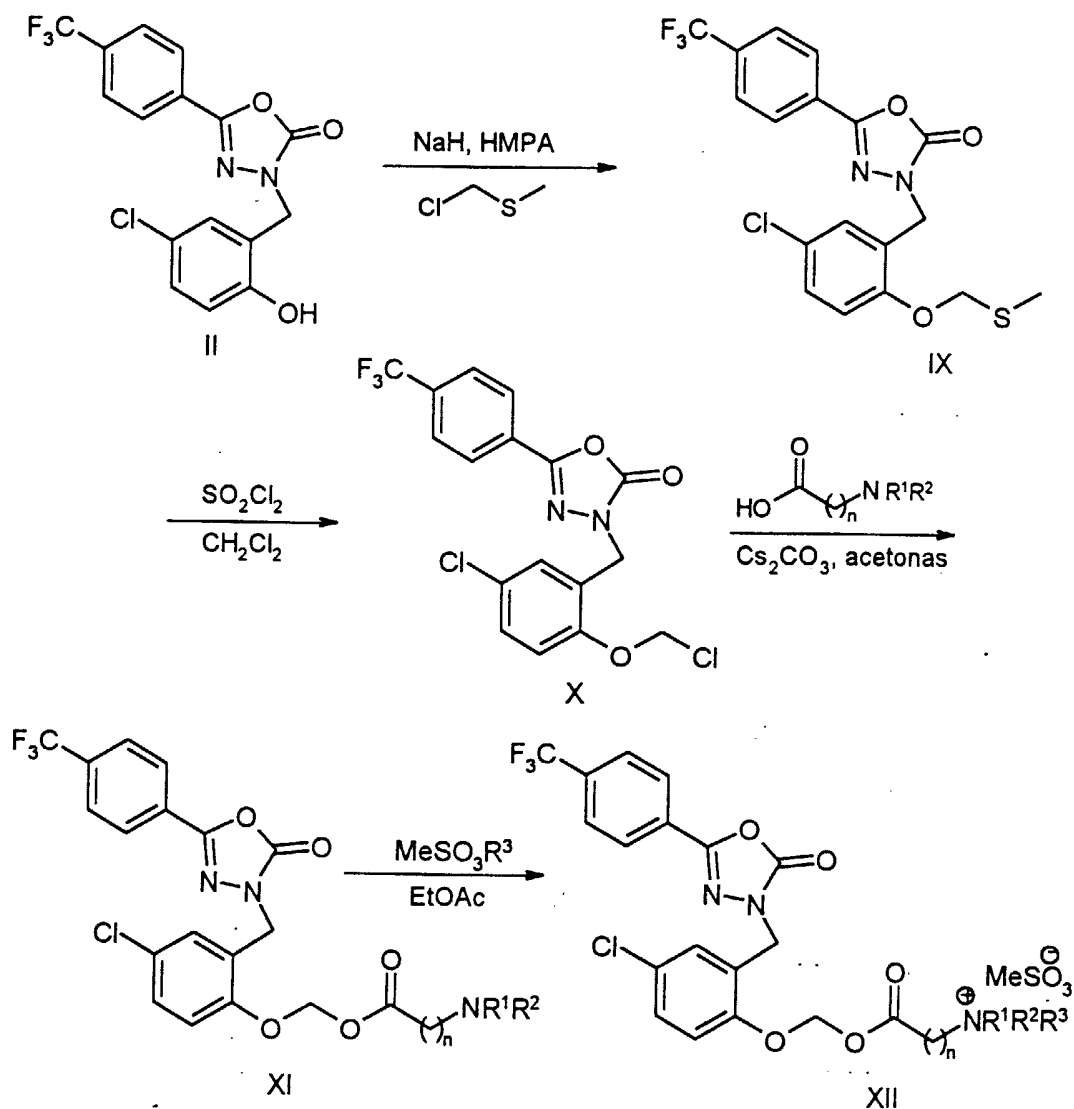
gaunamas V formulės ketvirtinis aminas pagal specialistams gerai žinomas standartines metodikas.

2 reakcijų schema



Jeigu norima pagaminti VIII formulės junginius, kuriuose n yra 1-4, II formulės junginys yra deprotonuojamas baze, tokia kaip natrio hidridas, o po to acilinamas norimu N,N-dialkilamino chloranhidridu, gaunant VII formulės esterį, kurį naudinga kvaternizuoti alkilimo agentu, tokiu kaip metilo metansulfonatas, ir gauti VIII formulės ketvirtinį aminą.

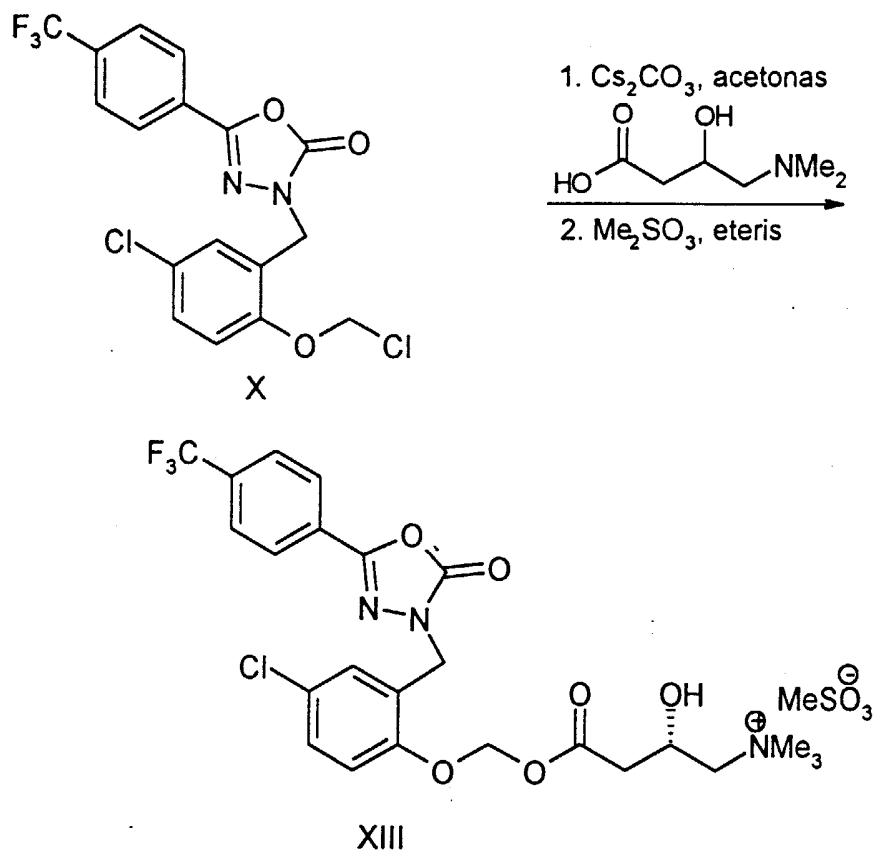
3 reakcijų schema



XII formulės junginių gavimas yra parodytas 3 reakcijų schemeje, kurioje R¹, R², R³ ir n yra tokie, kaip čia nurodyta. II formulės junginys yra deprotonuojamas baze, tokia kaip natrio hidridas, po to alkilinas chlormetilmetilo sulfidu ir gaunamas IX formulės tiometilmetilo eteris. Paveikus IX formulės junginį chlorinimo agentu, tokiu kaip sulfurilo chloridas, gaunamas X formulės chlormetilo eteris, kuris po to veikiamas norima N,N-dialkilaminorūgštimi, esant bazės, tokios kaip cezio karbonatas, ir gaunamas atitinkamas XI formulės metoksiesteris. Jeigu norima pagaminti XII formulės

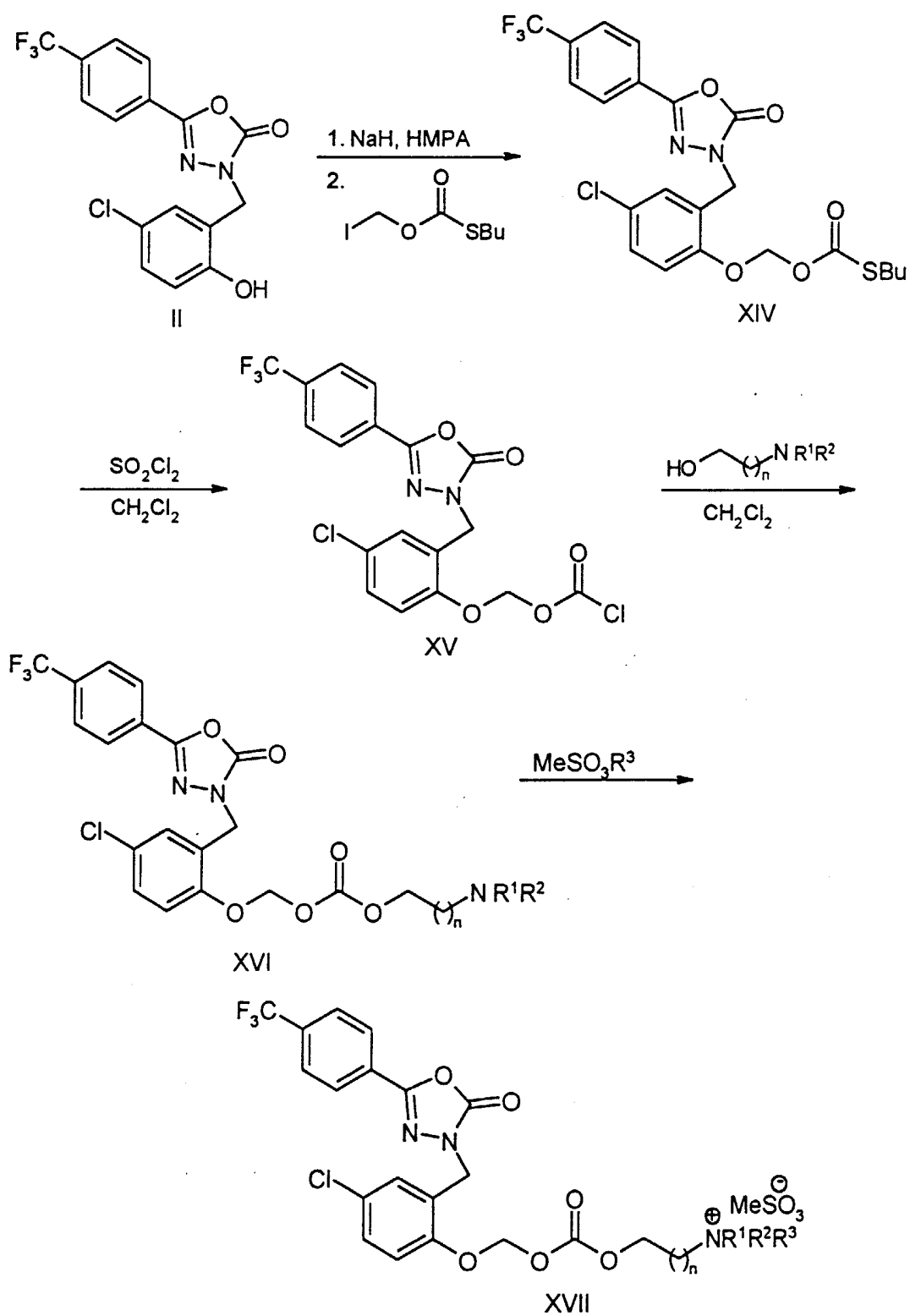
junginius, XI formulės aminos yra kvaternizuojamas metilinimo agentu, tokiu kaip metilo metansulfonatas, ir gaunamas XII formulės ketvirtinis aminos.

4 reakcijų schema



XIII formulės junginiai yra lengvai gaunami veikiant X formulės chlormetilo eterį karnitinu, esant bazės, tokios kaip cezio karbonatas, po to veikiant paskesnį produktą metilinimo agentu, tokiu kaip metilo metansulfonatas, ir gaunamas XIII formulės ketvirtinis aminos.

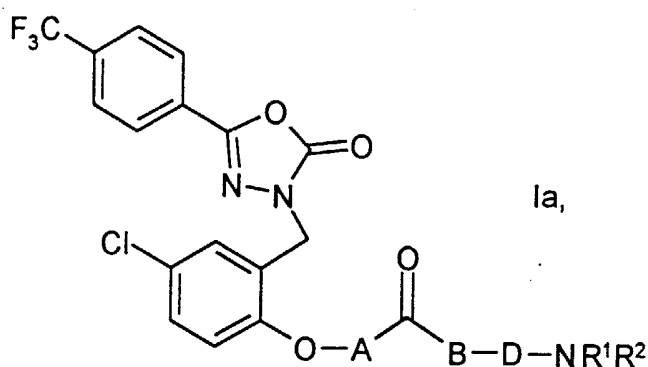
5 reakcijų schema



XVII formulės junginių gavimas yra parodytas 5 reakcijų schemeje, kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir n yra tokie, kaip čia nurodyta. II formulės junginys yra

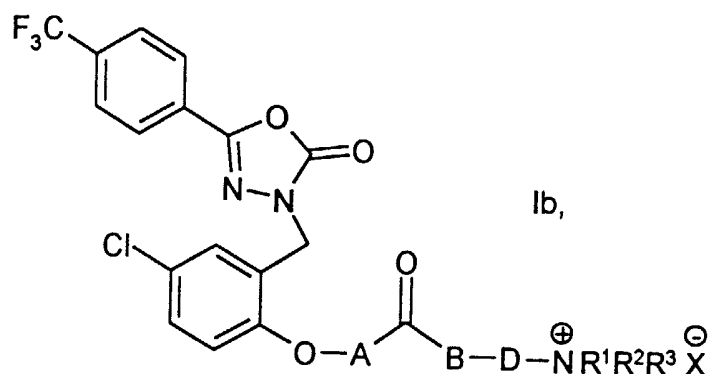
deprotonuojamas baze, tokia kaip natrio hidridas, po to alkilinamas jodmetbutilo karbontioatu ir gaunamas XIV formulės metoksitiokarbonatas. Paveikus tarpinį XIV formulės junginį chlorinimo agentu, tokiu kaip sulfurilo chloridas, gaunamas XV formulės chlorformiatas, kuris po to veikiamas norimu N,N-dialkilaminoalkoholiu, ir gaunamas atitinkamas XVI formulės metoksikarbonatas. Po to XVI formulės junginys gali būti alkilinamas metilinimo agentu, tokiu kaip metilo metansulfonatas, ir gaunamas XVII formulės ketvirtinis aminas.

Pageidautiname šio išradimo įgyvendinimo variante I formulės junginiai turi Ia formulę:



kurioje A yra tiesioginė jungtis arba $-\text{CH}_2\text{O}-$; B yra tiesioginė jungtis arba deguonis; D yra $-(\text{CH}_2)_n-$ arba $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$, kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4; o R^1 ir R^2 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; arba yra jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai. Dar geriau, kai A yra tiesioginė jungtis arba $-\text{CH}_2\text{O}-$; B yra tiesioginė jungtis; D yra $-(\text{CH}_2)_n-$, kur n yra 1, 2 arba 3; o R^1 ir R^2 yra metilas arba etilas; arba yra jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai.

Kitame pageidautiname šio išradimo įgyvendinimo variante I formulės junginiai turi Ib formulę:



kurioje A yra tiesioginė jungtis arba $-\text{CH}_2\text{O}-$; B yra tiesioginė jungtis arba deguonis; D yra $-(\text{CH}_2)_n-$ arba $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$, kur n yra sveikas skaičius nuo

1 iki 4; R^1 , R^2 ir R^3 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; o X^- yra priešanijonis; arba yra jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai. Dar geriau, kai A yra tiesioginė jungtis arba $-\text{CH}_2\text{O}-$; B yra tiesioginė jungtis; D

yra $-(\text{CH}_2)_n-$, kur n yra 1, 2 arba 3; R^1 , R^2 ir R^3 yra metilas, o X^- yra chloras, bromas, sulfatas, fosfatas arba metansulfonatas. Visų geriausia, kai A yra $-\text{CH}_2\text{O}-$; B yra tiesioginė jungtis; D yra $-(\text{CH}_2)_n-$, kur n yra 3; R^1 , R^2 ir R^3 yra metilas, o X^- yra metansulfonatas; arba yra jų netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos, arba jų solvatai.

Kitame įgyvendinimo variante šis išradimas apima farmacinės kompozicijas, į kurias įeina bent vienas I formulės junginys derinyje su farmacine pagalbine medžiaga, nešikliu arba skiedikliu.

Dar kitame įgyvendinimo variante šis išradimas yra susijęs su žinduolių gydymo arba apsisaugojimo nuo sutrikimų, už kuriuos yra atsakingas kalio kanalo atsidarymas, būdu, kuris apima I formulės junginio arba jo netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą minėtam žinduoliui.

Dar kitame įgyvendinimo variante šis išradimas yra susijęs su žinduolių išemijos, konvulsijų, epilepsijos, astmos, žarnyno suerzinimo sindromo, migrenos, trauminio smegenų pažeidimo, stuburo smegenų pažeidimo, vyrų ir moterų seksualinės funkcijos sutrikimo, šlapimo nelaikymo ir ypatingai

insulto gydymo būdu, kuris apima I formulės junginio arba jo netoksiškos farmaciškai priimtinos druskos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą minėtam žinduoliui.

Biologinis aktyvumas

Kalio (K^+) kanalai yra struktūriškai ir funkciškai skirtingos šeimos K^+ -selektyvių kanalinių baltymų, kurie yra sutinkami visose ląstelėse, ir tai rodo, kad jie yra labai didelės svarbos eilės esminių ląstelių funkcijų reguliavimui [Rudy, B., *Neuroscience*, 25, pp. 729-749 (1988)]. Nors kaip klasė jie yra plačiai paplitę, kaip atskiri šios klasės nariai arba kaip šeimos K^+ kanalai yra skirtingai pasiskirstę. [Gehlert, D. R., *et al.*, *Neuroscience*, 52, pp. 191-205 (1993)]. Bendrai K^+ kanalų aktyvavimas ląstelėse, ypač sužadintose ląstelėse, tokiose kaip neuronai ir raumenų ląstelės, sukelia ląstelės membranos hiperpolarizaciją, arba depolarizuotų ląstelių atveju - repolarizaciją. Apart jų veikimo kaip endogeninės membranos įtampos sujungiklis, K^+ kanalai gali reaguoti į svarbius įvykius ląstelėse, kai antai ATP viduląstelinės koncentracijos arba kalcio (Ca^{2+}) viduląstelinės koncentracijos pakitimus. Labai svarbus K^+ kanalų vaidmuo reguliuojant daugybę ląstelių funkcijų daro juos ypatingai svarbiais taikiniams terapiniams tyrimams. [Cook, N.S., Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis Horwood, Chichester (1990)]. Viena K^+ -kanalų klasė - didelio laidumo Ca^{2+} aktyvuoti K^+ -kanalai (BK arba BK kanalai) - yra reguliuojama transmembraninės įtampos, viduląstelinio Ca^{2+} ir daugelio kitų faktorių, tokių kaip kanalo baltymo fosforilavimo būsenos. [Latorre, R., *et al.*, *Ann. Rev. Physiol.*, 51, pp. 385-399 (1989)]. Didelis vieno kanalo laidumas (paprastai > 150 pS) ir didelio laipsnio BK kanalų specifiškumas K^+ rodo, kad nedidelis kiekis kanalų turėtų labai paveikti membranos laidumą ir ląstelės sužadintumą. Be to, atidarymo tikimybės padidėjimas, didėjant viduląsteliniam Ca^{2+} kiekiui, rodo BK kanalų įtraukimą į moduliavimą nuo Ca^{2+} priklausančių reiškinių, tokių kaip sekrecija ir raumenų susitraukimas. [Asano, M., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, pp. 1277-1285 (1993)].

BK kanalus atidarancios medžiagos duoda poveikį į ląsteles, padidindamos jų kanalų atidarymo tikimybę [McKay, M.C., *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 71, pp. 1873-1882 (1994); ir Olesen, S.-P., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 3, pp. 1181-1188 (1994)]. Šis atskirų BK kanalų atidarymo padidėjimas kolektyviai duoda ląstelės membranų, ypač depoliarizuotų ląstelių, hiperpolarizaciją, sukeltą didelio visos ląstelės BK tarpininkaujamo laidumo padidėjimo.

1 pavyzdžio junginio sugebėjimas atidaryti BK kanalus ir padidinti visos ląstelės išorines (K^+) BK tarpininkaujamas sroves buvo įvertintas įtampos sujungimo sąlygomis, nustatant jų sugebėjimą padidinti klonuoto žinduolio (mSlo arba hSlo) BK tarpininkaujamą išorinę srovę, heterologiškai ekspresuotą *Xenopus* oocituose [Butler, A., *et al.*, *Science*, 261, pp. 221-224 (1993); ir Dworetzky, S.I., *et al.*, *Mol. Brain Res.*, 27, pp. 189-193 (1994)]. Dvi naudotos BK konstrukcijos atstovavo beveik struktūriškai identiškus homologinius baltymus, ir pasirodė, kad mūsų testuose jie yra farmakologiškai identiški. Norint atskirti BK srovę nuo natyvos (foninės, ne BK) srovės, buvo naudotas specifinis ir labai veiksmingas BK kanalus blokuojantis toksinas - iberiotoksinas (IBTX) [Galvez, A., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 265, pp. 11083-11090 (1990)], imant ypatingai didelę koncentraciją (50 mM). Santykinis BK kanalų srovės įnašas į bendrą išorinę srovę buvo nustatytas atimant srovę, likusią esant IBTX (ne-BK srovę), iš srovių, gautų visose kitose eksperimentinėse sąlygose (kontrolė, vaistas ir išplautas mėginys). Nustatyta, kad šis junginys tiriamųjų koncentracijų ribose neveikia ne-BK natyvių srovių oocituose. Parodyta, kad 1 pavyzdžio junginys mažiausiai 5 oocitų atveju, kai jo koncentracija yra 1 μ M, padidina BK srovę iki 126 % nuo kontrolinės IBTX'ui jautrios srovės. Matavimai buvo atlikti naudojant standartines dvielektrodes įtampos sujungimo metodikas [Stuhmer, W., *et al.*, *Methods in Enzymology*, 207, pp. 319-339 (1992)]; įtampos sujungimo eiga susidėjo iš 500-750 ms trukmės laiptinių depoliarizacijų nuo -60 mV palaikomojo potencialo iki +140 mV 20 mV šuoliais. Eksperimentinė terpė (modifikuotas Barth'o tirpalas) susidėjo iš (mM): NaCl (88), NaHCO₃ (2,4), KCl (1,0), HEPES (10), MgSO₄ (0,82), Ca(NO₃)₂ (0,33), CaCl₂ (0,41); pH 7,5.

Greitas provaistų sugebėjimo hidrolizuotis ir išlaisvinti vaistą (1 pavyzdžio junginį) atrinkimas buvo vykdomas tokiu būdu. Pagaminamas 1 mg/ml koncentracijos pradinis provaisto tirpalas distiliuotame vandenyje, acetonitrile arba PEG-400. Šiame teste naudojama tik ką paimto žiurkės arba žmogaus kraujo plazma. Į 1 ml plazmos 37 °C temperatūroje pridedama 10 µl pradinio provaisto tirpalo ir atsargiai sumaišoma. Tuo pat po sumaišymo paimama 100 µl plazmos ir reakcija stabdoma pridedant 300 µl acetoniutrilo (nulinio laiko mėginys). Taip pat paimami mėginiai po 30 min. ir tuo pat stabdoma reakcija. Šie mėginiai su sustabdyta reakcija centrifuguojami, kad būtų gaunamas skaidrus nuopilas analizei. Pradinis tirpalas, $T = 0$ ir $T = 30$ mėginiai analizuojami HPLC metodu, kuris atskiria vaistą nuo provaisto. Remiantis provaisto ir vaisto santykiniais pikų plotais šiuose mėginiuose, įvairūs provaistai apibūdinti kaip greito, vidutinio ir lėto išlaisvinimo agentai. Pavyzdžiui, šiame modelyje 13 pavyzdžio junginys buvo ištirpintas PEG-400, pagaminant 1 mg/ml koncentracijos tirpalą, ir inkubuojamas imant 10 µg/ml šviežiai paruoštoje žiurkės plazmoje 37 °C temperatūroje. Tirpalo analizė praėjus 5 minutėms po inkubavimo parodė, kad 13 pavyzdžio junginys pavirto 1 pavyzdžio junginiu.

Norint nustatyti šio išradimo junginių sugebėjimą sumažinti ląstelių praradimą, atsiradusį dėl neuroninės išemijos, Wistar žiurkei buvo sukurta standartinė židininė galvos smegenų išemija, pastoviai užkemšant kairiąją vidurinę smegenų arteriją (MCA) ir bendrąją miego arteriją (CCA), ir vienai valandai užkemšant dešiniąją CCA. Operacijos buvo atliekamos panaudojant A. Tamura, *et al.*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1, pp. 53-60 (1981) posmilkinę strategiją ir jos modifikacijas [K. Osborne, *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 50, pp. 402-410 (1987) ir S. Menzies, *et al.*, *Neurosurgery*, 31, pp. 100-107 (1992)].

Buvo įvertintas 13 pavyzdžio junginys, panaudojant židininio paralyžiaus modelį, apimantį kairiosios MCA (MCAO) ir CCA pastovų užkimšimą (CCAO) ir laikiną dešinėsios CCA užkimšimą Wistar žiurkei. Ši metodika duoda gana didelį neokortikalinio infarkto tūrį, kuris yra matuojamas panaudojant gyvybinį dažo pašalinimą serijiniuose smegenų

pjūviuose praėjus 24 valandoms po MCAO. Šiame teste junginiai buvo įvedami i.v. arba i.p. būdu, praėjus 2 valandoms po užkimšimo. Pavyzdžiui, šiame modelyje 13 pavyzdžio junginys žymiai sumažino kortikalinio infarkto tūrį maždaug 17 %, kai buvo įvestas intraveniniu būdu (1 mg/kg) kaip vienkartinė dozė praėjus 2 valandoms po vidurinės miego arterijos užkimšimo, lyginant su tirpiklio (vandens) kontrole.

Aukščiau aprašyti *in vitro* ir *in vivo* testai rodo, kad naujieji šio išradimo 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-onai yra naudingi žmonių sutrikimų, kylančių iš ląstelės membranos poliarizacijos ir laidumo, gydymui ir geriausiai tinka išemijos, insulto, konvulsijų, epilepsijos, astmos, žarnyno suerzinimo sindromo, migrenos, trauminio smegenų pažeidimo, nugaros smegenų pažeidimo, seksualinės funkcijos sutrikimo ir šlapimo nelaikymo bei kitų sutrikimų, jautrių BK kanalų aktyvavimo aktyvumui, gydymui. Labiausiai I formulės junginiai yra tinkami galvos smegenų išemijos/insulto gydymui.

I formulės junginiai arba jų farmacinės kompozicijos yra tinkamos sutrikimų, susijusių su BK kanalais, gydymui, būklės palengvinimui arba pašalinimui. Tokie sutrikimai apima išemiją, insultą, konvulsijas, epilepsiją, astmą, žarnyno suerzinimo sindromą, migreną, trauminį smegenų pažeidimą, nugaros smegenų pažeidimą, seksualinės funkcijos sutrikimą ir šlapimo nelaikymą bei kitus kalio kanalus atidarantiems medžiagoms jautrius sutrikimus.

Terapiniam naudojimui I formulės farmakologiškai aktyvūs junginiai bus paprastai vartojami kaip farmacinės kompozicijos, į kurias, kaip pagrindinis veiklusis ingredientas, įeina bent vienas toks junginys kartu su kietu arba skystu farmaciškai priimtiniu nešikliu ir, esant reikalui, su farmaciškai priimtiniais adjuvantais ir pagalbinėmis medžiagomis, pagamintomis panaudojant standartines ir įprastas metodikas.

Farmacinės kompozicijos apima tinkamas dozuotas formas peroraliniam, parenteriniam (įskaitant poodinį, intraraumeninį, intraderminį ir intraveninį) vartojimui arba įvedimui į bronchus arba per nosį. Taigi, jeigu yra naudojamas kietas nešiklis, preparatas gali būti tabletuojamas, sudedamas į kietą želatininę kapsulę miltelių arba tabletės formoje, arba padaromas įvairių

tablečių formos. Kietame nešiklyje gali būti įvairių pagalbinių medžiagų, tokių kaip rišikliai, užpildai, tepalai tabletėms, tabletę ardančios medžiagos, drėkinimo agentai ir pan. Norint tabletę galima padengti plėvele, panaudojant įprastas metodikas. Jeigu yra naudojamas skystas nešiklis, preparatas gali būti sirupo, emulsijos, minkštos želatininės kapsulės formos, sterilus tirpalas injekcijoms, vandeninė arba nevandeninė skysta suspensija, arba gali būti sausas produktas, skirtas praskiedimui vandeniui arba kitu tinkamu tirpikliu prieš vartojimą. Skystuose preparatuose gali būti įprastų suspendavimo agentų, emulgavimo agentų, drėkinimo agentų, nevandeninių tirpiklių (įskaitant valgomuosius aliejus), apsaugančių medžiagų bei skonį ir/arba spalvą suteikiančių agentų. Parenteriniam vartojimui tirpikliu paprastai yra sterilus vanduo, bent jau didžioji dalis, nors gali būti naudojami druskų tirpalai, gliukozės tirpalai ir pan. Taip pat gali būti naudojamos injekcijoms skirtos suspensijos; šiais atvejais gali būti naudojami įprasti suspendavimo agentai. Į parenterines dozuotas formas gali būti pridėdama įprastų apsaugančių medžiagų, buferio medžiagų ir pan. Ypatingai naudinga vartoti I formulės junginį tiesiogiai parenterinėmis vaistinėmis formomis. Farmacinės kompozicijos yra pagaminamos pagal įprastas metodikas, kurios tinka norimam preparatui, turinčiam reikiamus kiekius veikliojo ingrediento, t.y. šio išradimo I formulės junginio, gauti. Žr. pavyzdžiui, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985.

I formulės junginių dozė, reikalinga terapiniam efektui gauti, priklauso ne tik nuo tokių faktorių kaip amžius, paciento svoris ir lytis ir vartojimo būdas, bet taip pat ir nuo pageidaujamo kalio kanalų aktyvumo aktyvavimo laipsnio ir konkretaus junginio, naudojamo konkrečiam sutrikimui gydyti, veiksmingumo. Taip pat turima omenyje, kad gydoma ir konkretus junginys dozuojamas vartojant vientinę dozuotą formą ir kad šią vienetinę dozuotą formą turi pritaikyti specialistas taip, kad būtų atspindėtas santykinis aktyvumo lygis. Sprendimas, kokią konkrečią dozę reikia vartoti (ir vaisto priėmimo per dieną kartų skaičius), yra terapeuto reikalas; dozė gali būti

keičiama, nustatant ją titravimo būdu pagal konkrečias šio išradimo aplinkybes, kad būtų gaunamas norimas terapinis efektas.

Tinkama I formulės junginio arba jo farmacinės kompozicijos dozė žinduoliui, įskaitant žmogų, kenčiančiam arba atrodančiam kenčiančiu nuo bet kurios iš čia aprašytų būklių, yra veikliojo ingrediento kiekis nuo maždaug 0,1 ng/kg iki 10 mg/kg kūno masės. Parenterinio vartojimo atveju, vartojant intraveniniu būdu, dozė gali būti 0,1 ng/kg - 1,0 mg/kg kūno masės intervale. Geriausia veiklųjį ingredientą vartoti arba nepertraukiamai, arba lygiomis dozėmis nuo vieno iki keturių kartų per dieną. Tačiau paprastai yra skiriama maža dozė ir ją laipsniškai didinant nustatoma gydomam pacientui optimali dozė.

Vis tik reikėtų suprasti, kad konkretų skiriamo junginio kiekį turėtų nustatyti terapeutas, atsižvelgdamas į svarbiausias aplinkybes, įskaitant gydomą būklę, skiriamo junginio pasirinkimą, pasirinktą vartojimo būdą, amžių, svorį ir atskiro paciento atsaką, bei paciento simptomų laipsnį.

Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti iliustracijai ir neturi būti laikomi apribojančiais išradimą, kiek bebūtų galimų išradimo variacijų šio išradimo rėmuose.

KONKREČIŲ ĮGYVENDINIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

Toliau aprašytuose pavyzdžiuose visos temperatūros yra duotos Celsijaus laipsniais. Lydymosi temperatūros buvo nustatytos Gallenkamp'o kapiliariniu lydymosi temperatūros prietaisu ir yra nekoreguotos. Protonų magnetinis rezonansas (^1H BMR) buvo užrašomas Bruker AC 300 prietaisu. Visi spektrai užrašyti nurodytuose tirpikliuose, cheminiai poslinkiai duoti δ vienetais silpnescio lauko kryptimi nuo vidinio standarto tetrametilsilano (TMS), o protonų tarpusavio sąveikos konstantos duotos hercais (Hz). Signalų suskilimas pažymėtas taip: s - singletas, d - dubletas, t - tripletas, kv - kvartetas, m - multiplotas; pl - platus pikas, dd - dvigubas dubletas, pld - platus dubletas, dt - dvigubas tripletas, pls - platus singletas, dkv - dvigubas kvartetas. Infraraudonieji (IR) spektrai, naudojant kalio bromidą (KBr), buvo

išmatuoti Perkin Elmer 781 spektrometru nuo 4000 cm^{-1} iki 400 cm^{-1} , sukalibruoti pagal polistireno plėvelės 1601 cm^{-1} sugertį ir duoti atvirkštiniais centimetrais (cm^{-1}). Mažos skiriamosios gebos masių spektrai (MS) ir apytikrės molekulinės masės (MH^+) arba $(\text{M-H})^-$ nustatytos Finnigen TSQ 7000 prietaisu. Didelės skiriamosios gebos masių spektrai gauti Kratos MS50 prietaisu GAB modeje, vidiniu standartu naudojant cezio jodidą/glicerolį. Elementinė analizė duota masės procentais.

Toliau duodamuose pavyzdžiuose pailistruojamos pradinių medžiagų, tarpinių produktų gavimo metodikos ir šio išradimo produktų gavimo būdai. Specialistams taip pat turėtų būti aišku, kad tinkamas čia aprašytų pradinių medžiagų ir metodų pakeitimas taip pat gali duoti žemiau parodytus ir į išradimo objektą įeinančius pavyzdžius.

1 pavyzdys

3-[(5-Chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas

A stadija. 5-[4-(Trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas

4-(Trifluormetil)benzenkarboksirūgšties hidrazidas (jį galima nusipirkti iš Maybridge Chemicals) (5 g, 24,5 mmol) ištirpinamas THF (250 ml) / trietilamine (2,7 ml, 26 mmol) N_2 atmosferoje ir pridedama 1,1'-karbonildiimidazolo (4,2 g, 26 mmol). Tirpalas maišomas 18 val. $24\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, sukonzentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate, ir prieš džiovinant (MgSO_4) plaunama 1N HCl tirpalu, sočiu NaHCO_3 tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu. Sukonzentravus gaunama 5 g (89 %) norimo junginio; jo mėginys perkristalintas iš dietilo eterio/heksanų;

lyd. temp. $214\text{--}216\text{ }^\circ\text{C}$. MS m/z : 231 (MH^+).

IR (KBr): 3280, 1778, 1608, 1420, 1318, 1170, 1114 cm^{-1} ;

^1H BMR (DMSO-d_6) δ 7,87 (2H, d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 7,96 (2H, d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 12,77 (1H, pls);

Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,64\text{ H}_2\text{O}$: C 46,74; H 2,24; N 12,11.

Rasta: C 47,07; H 2,10; N 12,34.

B stadija. 3-[(5-Chlor-2-metoksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-(3H)-onas

Į CH₃CN (300 ml) azoto atmosferoje pridedama 5-[4(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-ono (11,75 g, 51 mmol) ir 5-chlor-2-metoksibenzilbromido [N. Meanwell, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, pp. 1641-1646 (1996)] (12,0 g, 51 mmol) bei 11,2 g (81 mmol) kalio karbonato ir kalio jodido (0,2 g, 1,2 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val., atvėsinaamas, supilamas į vandenį (1500 ml) ir intensyviai maišomas. Nufiltravus nuosėdas gaunama kieta medžiaga, kurią perkristalinus iš CH₃CN gaunama 15,2 g (78 %) norimo produkto;

lyd. temp. 144-145 °C. MS (ESI) *m/z*: 385 (MH⁺).

IR (KBr): 3440, 1782, 1492, 1324, 1248, 1168 cm⁻¹;

¹H BMR (300 MHz, DMSO) δ 3,79 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz);

Analizė: apskaičiuota pagal C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₂ · 0,1 H₂O: C 52,81; H 3,19; N 7,25.

Rasta: C 53,03; H 3,20; N 7,31.

C stadija. 3-[(5-Chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-(3H)-onas

3-[(5-Chlor-2-metoksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-(3H)-onas (15,2 g, 39,6 mmol) sumaišomas su piridino hidrochloridu (19,7 g, 0,17 mol) ir kaitinamas 225 °C temperatūroje 2 val. Karštas tirpalas supilamas į 800 ml 1 N HCl, ir mišinys maišomas 10 min. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama 1 N HCl ir išdžiovinus 80 °C temperatūroje vakuume gaunama 13,1 g nevisai baltos kietos medžiagos. Perkristalinus iš acetonitrilo gaunama 10,8 g norimo junginio, kuris yra pūkuotos adatos;

lyd. temp. 217-218 °C. MS m/z : 371 (MH^+).

IR (KBr): 3354, 1762, 1500, 1324, 1068 cm^{-1} ;

1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 4,98 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,6 Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,11 (1H, pls);

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{16}H_{10}ClF_3N_2O_3$: C 51,84; H 2,72; N 7,56.

Rasta: C 51,88; H 2,58; N 7,57.

2 pavyzdys

3-[[5-Chlor-2-[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas

A stadija. 4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil]chlorformiatas

Maišoma 3-[(5-chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-ono (1 g, 2,69 mmol) ir $BnPh_3PCl$ (25 mg) suspensija 1,9 moliariniame fosgeno tirpale toluene (15 ml) kaitinama 120 °C temperatūroje užlydytame vamzdelyje per naktį. Nugarinus fosgeno perteklių, tolueno tirpalas nugarinamas iki sausos liekanos rotoriniu garintuvu, ir gaunamas chlorformiatas, kuris yra pusiau kieta medžiaga (1,18 g).

B stadija. 3-[[5-Chlor-2-[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas

I maišomą šaltą (0 °C) A stadijos chlorformiato (0,6 g, 0,15 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (5 ml) įlašinama gryno 2-(dimetilamino)etanolio (0,41 g, 0,45 mmol). Gautam mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir palaikoma 2-3 valandas. Kambario temperatūroje rotoriniu garintuvu nugarinamas CH_2Cl_2 ir liekana paskirstoma tarp eterio ir 5 % $NaHCO_3$. Eterinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu $NaCl$ tirpalu ir

džiovinamas (MgSO_4). Nugarinus tirpiklį, gaunamas produktas, kuris yra gelsva alyva (0,613 g). Šio negryno produkto reakcija su bevandeniu HCl eteryje duoda 3-[[[5-chlor-2-[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-ono hidrochloridą; lyd. temp. 160-163 °C; MS m/z 486 (MH^+).

3 pavyzdys

2-[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]oksi]etil]trimetilamonio metansulfonatas

Negrynintas 3-[[[5-chlor-2-[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]fenil]-metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-onas ištirpinamas 1:1 eteryje-EtOAc ir pridedama gryno metansulfonato (2 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Iškritusi į nuosėdas kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama eteriu, po to išdžiovinus vakuume gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga;

lyd. temp. 190-195 °C (skyla);

IR (KBr , cm^{-1}): 1193, 1318, 1765, 1777;

^1H BMR (CDCl_3) δ 2,76 (s, 3H), 3,51 (s, 9H), 4,19 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,6$ ir 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); MS m/z 500 (M^+).

Bendroji metodika 4-11 pavyzdžių junginiams gauti

Toliau aprašoma bendroji metodika, naudojama VIIa-c ir VIIIa-c junginiams gauti, kuri taip pat iliustruojama 2 reakcijų schema. VIa-c formulės chloranhidridai pagaminami veikiant atitinkamas rūgštis oksalilo chloridu ir katalitiniu kiekiu DMF CH_2Cl_2 . VIa-c formulės chloranhidridai buvo išskirti HCl

druskų pavidalu ir toliau naudojami negryninti. Į maišomą 1 pavyzdžio junginio (1 ekv.) ir NaH (2 ekv.) suspensiją bevandeniame eteriye pridedama atitinkamo VI formulės chloranhidrido (1,2 ekv.), ir mišinys maišomas 3-4 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir EtOAc, plaunamas 5 % NaHCO₃, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas (MgSO₄). Tirpikliai nugarinami rotoriniu garintuvu ir perkristalinius liekaną iš eterio-heksanų gaunami VIIa-c formulės junginiai. Į VIIa-c formulės junginio tirpalą 1:1 eteriye-EtOAc pridedama gryno metilo metansulfonato ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Nusėdusi balta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama eteriu ir išdžiovinus vakuume gaunamas atitinkamas grynas VIIIa-c formulės junginys.

4 pavyzdys

4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil(dimetilamino)acetatas (VIIa, n = 1)

Lyd. temp. 112-113 °C; MS m/z: 456 (MH⁺).

Analizė: apskaičiuota pagal C₂₀H₁₇ClF₃N₃O₄: C 52,70; H 3,76; N 9,22.

Rasta: C 52,51; H 3,66; N 9,10.

5 pavyzdys

4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-3-(dietilamino)propionatas (VIIb, n = 2)

Lyd. temp. 179-181 °C; MS m/z: 498 (MH⁺).

Analizė: apskaičiuota pagal C₂₃H₂₃ClF₃N₃O₄ · HCl: C 51,70; H 4,53; N 7,86.

Rasta: C 51,46; H 4,67; N 7,71.

6 pavyzdys

4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-4-(dimetilamino)butiratas (VIIc, n = 3)

Lyd. temp. 162-164 °C;

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}ClF_3N_3O_4 \cdot HCl$: C 50,78; H 4,26; N 8,08.

Rasta: C 49,51; H 4,35; N 7,80.

7 pavyzdys

[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]metil]trimetilamonio metansulfonatas (VIIIa, n = 1)

Lyd. temp. 230-232 °C; MS m/z: 470 (MH^+).

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{21}H_{20}ClF_3N_3O_4 \cdot CH_3SO_3$: C 46,69; H 4,10; N 7,42.

Rasta: C 46,06; H 4,06; N

7,21.

8 pavyzdys

2-[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]etil]dietilmetilamonio metansulfonatas (VIIIb, n = 2)

Lyd. temp. > 260 °C.

9 pavyzdys

3-[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]propil]trimetilamonio metansulfonatas (VIIIc, n = 3)

Lyd. temp. > 260 °C; MS m/z: 498 (M^+).

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O_4 \cdot CH_3SO_3$: C 48,53; H 4,58; N 7,07.

Rasta:

C 48,61; H 4,58; N

7,03.

10 pavyzdys

4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil(metilamino)acetatas

Lyd. temp. 186-188 °C (skyla).

11 pavyzdys

4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-3-aminopropionatas

Lyd. temp. 184-185 °C (skyla).

12 pavyzdys

[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metil-4-(dimetilamino)butiratas (XIc, n = 3)

A stadija. 3-[[5-Chlor-2-(metiltiometoksi)fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas (IX)

I maišomą natrio hidrido (0,77 g, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 19,4 mmol) suspensiją HMPA (15 ml) azoto atmosferoje sulašinamas 3-[(5-chlor-2-hidroksifenil)metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-ono (6,0 g, 16,2 mmol) tirpalas sausame HMPA (50 ml). Gautas geltonas tirpalas maišomas 30 min., po to įlašinama gryno chlormetilmetilsulfido (1,49 ml, 17,8 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (500 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaHCO₃, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir po to džiovinamas (MgSO₄). Rotoriniu garintuvu nugarinus EtOAc, gaunama geltona pusiau kieta

medžiaga, kurią perkristalinius iš etilacetato/heksanų gaunamas norimas junginys, kuris yra balti kristalai (4,4 g, 70 %).

^1H BMR (CDCl_3) δ 2,28 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1779, 1608, 1494, 1328, 1238, 1176, 1126.

Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 50,18; H 3,28; N 6,50.

Rasta: C 50,19; H 3,32; N 6,52.

B stadija. 3-[[5-Chlor-2-(chlormetoksi)fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas (X)

I maišomą A stadijos junginio (3,5 g, 8,12 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (40 ml) azoto atmosferoje įlašinama gryno sulfurilo chlorido (0,78 ml, 9,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. TLC parodė, kad reakcija įvyko. Nugarinus reagento ir CH_2Cl_2 perteklių rotoriniu garintuvu, produktas išdžiovinamas vakuume ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (3,4 g, 100 %).

MS m/z : 419 (MH^+).

^1H BMR (CDCl_3) δ 5,0 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1773, 1611, 1572, 1487, 1325, 1163, 1128.

Analizė:

Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C 48,19; H 2,76; N 6,61.

Rasta: C 48,04; H 2,68; N 6,53.

C stadija. [4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metil-4-(dimetilamino)butiratas (Xlc, $n = 3$)

I maišomą Cs_2CO_3 (1,306 g, 4,01 mmol) ir 4-(dimetilamino)sviesto rūgšties hidrochlorido (0,352 g, 2,1 mmol) suspensiją acetone (20 ml) pridedama B stadijos chlormetoksijunginio (0,8 g, 1,91 mmol). Reakcijos

mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. TLC parodė, kad reakcija įvyko. Acetonas nugarinamas rotoriniu garintuvu ir pridedama sotaus NaCl tirpalo. Geltonos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu ir išdžiovinamos ore. Negryna kieta medžiaga perkristalinama iš etilacetato/heksanų ir gaunamas norimas junginys Xlc, kuris yra balta kieta medžiaga (0,64 g, 65 %).

Lyd. temp. 115-117 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6) δ 1,49 (m, 2H), 2,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,32 (s, 6H), 4,92 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1776, 1764, 1607, 1492, 1416, 1324, 1121.

Analizė:

Apskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 52,83; H 4,63; N 8,04.

Rasta: C 53,00; H 4,70; N 8,04.

13 pavyzdys

3-[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]propil]trimetilamonio metansulfonatas (XlIc, $n = 3$)

12 pavyzdžio junginys (Xlc) (0,95 g, 1,85 mmol) ištirpinamas etilacetate (10. ml) ir įlašinama gryno metilo metansulfonato (0,32 ml, 3,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Baltos nuosėdos nufiltruojamos ir išgyninus trinant su eteriu gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,95 g, 82 %). Perkristalinimas iš etanolio/eterio duoda baltus kristalus:

lyd. temp. 156-158 °C; MS m/z : 528 (MH^+).

^1H BMR (DMSO- d_6) δ 1,91 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,01 (s, 9H), 3,22 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,7$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Analizė:

Apskaičiuota pagal $C_{24}H_{26}ClF_3N_3O_5 \cdot CH_3SO_3$: C 48,12; H 4,68; N 6,73.

Rasta: C 48,15; H 4,74; N 6,71.

14 pavyzdys

[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]metil]trimetilamonio metansulfonatas (XIIa, n = 1)

I 12 pavyzdžio B stadijos X junginio (0,4 g, 0,95 mmol), Cs_2CO_3 (0,342 g, 1,05 mmol) ir N,N-dimetilglicino (0,108 g, 1,05 mmol) mišinį pridedama acetono (20 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Acetonas nugarinamas rotoriniu garintuvu ir po to pridedama sotaus NaCl tirpalo. Baltos XIIa (n = 1) junginio nuosėdos nufiltruojamos, ištirpinamos acetonitrile ir pridedama gryno metilo metansulfonato (0,053 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Tirpiklis nugarinamas ir pridedama eterio. Nuosėdos nufiltruojamos, gryninamos perkristalinant iš acetonitrilo/eterio ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,13 g, 23 % per abi stadijas);

lyd. temp. 100-104 °C; MS m/z: 500 (M^+).

1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 2,27 (s, 3H), 3,33 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Analizė:

Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{22}ClF_3N_3O_5 \cdot CH_3SO_3 \cdot 1,5H_2O$: C 44,34; H 4,53; N 6,74.

Rasta: C 44,35; H 4,28; N

6,46.

15 pavyzdys

[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metil-3-(dietilamino)propionato hidrochloridas (Xlb, n = 2)

Į 12 pavyzdžio B stadijos X junginio (0,4 g, 0,95 mmol), Cs_2CO_3 (0,622 g, 1,97 mmol) ir 3-(dietilamino)propiono rūgšties hidrochlorido (0,108 g, 1,05 mmol) mišinį pridedama acetono (20 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Acetonas nugarinamas rotoriniu garintuvu ir į liekaną pridedama sotos NaCl tirpalo. Iškritusi į nuosėdas balta kietą medžiaga (0,38 g, 75 %) nufiltruojama. Į maišomą negryno produkto (0,16 g, 0,30 mmol) tirpalą etilacetate pridedama 1N HCl eteryje (0,36 ml, 0,36 mmol) ir laikoma kambario temperatūroje 3 val. Norimo Xlb junginio hidrochloridas nufiltruojamas (0,11 g, 64 %):

lyd. temp. 165-167 °C (skyla); MS m/z: 528 (MH^+).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 2,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,01-3,10 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 10,5 (s, pl., 1H).

Analizė:

Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\cdot\text{HCl}$: C 51,08; H 4,64; N 7,45.

Rasta: C 46,94; H 4,42; N 6,76.

16 pavyzdys

3-[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]-2-hidroksipropil]trimetilamonio metansulfonatas (XIII)

Į 12 pavyzdžio B stadijos X junginio (0,4 g, 0,95 mmol) ir Cs_2CO_3 (0,342 g, 1,05 mmol) suspensiją acetone (20 ml) pridedama (L)-norkarnitino [Colucci, W.J.; Tumbull, Jr., S.P.; Gandour, R.D.; *Analytical Biochemistry*, **162**, pp. 459-462 (1987)] (0,155 g, 1,05 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Acetonas nugarinamas rotoriniu garintuvu,

pridedama vandens ir po to ekstrahuojama eteriu. Po to ekstraktas plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas (MgSO_4). Nugarinus eterį, gaunama gelsva putų pavidalo kieta medžiaga, kuri po to ištirpinama eteryje ir pridedama 0,1 ml metilo metansulfonato. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Iškritusi į nuosėdas kieta medžiaga nufiltruojama, trinama su etilacetatu/eteriu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (0,2 g, 33 % per abi stadijas); lyd. temp. 98-101 °C; MS m/z: 544 (M^+).

^1H BMR (DMSO-d_6) δ 2,30 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 2H), 3,10 (s, 9H), 3,34-3,41 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,73 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,7$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1784, 1751, 1490, 1417, 1324, 1194, 1123, 1065.

Analizė:

Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:

C 45,95; H 4,70; N 6,43.

Rasta: C 45,88; H 4,69; N 6,13.

17 pavyzdys

2-[[[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]oksi]etil]trimetilamonio metansulfonatas (XVIIa, $n = 1$)

A stadija. 3-[[2-[[[(Butiltio)karbonil]oksi]metoksi]-5-chlorfenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas (XIV)

Į maišomą šaltą (0 °C) II formulės junginio (1,11 g, 3 mmol) tirpalą HMPA (6 ml) azoto atmosferoje pridedama natrio hidrido (60 % mineralinėje alyvoje, 144 mg, 3,6 mmol) ir po to leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 30 min. gautas geltonas tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir įlašinama gryno O-jodmetil-S-butilkarbontioato [Folkman, M. and Lund, F.,

Synthesis, pp. 1159, (1990)] (1,0 g, 3,6 mmol). Susidariusiam mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Į reakcijos mišinį pridedama sotaus NaCl tirpalo, nusėdusi balta kieta medžiaga nufiltruojama ir kruopščiai plaunama vandeniu. Negryna šlapia kieta medžiaga ištirpinama 1:1:1 EtOAc-CH₂Cl₂-THF ir tada džiovinama (MgSO₄). Nufiltravus ir nugarinus tirpiklius, gaunama kieta medžiaga (1,76 g), kurią perkristalinus iš eterio gaunamas grynas XIV (693 mg, 62 %).

B stadija. [4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metilchlorformiatas (XV)

Į maišomą A stadijos junginio (258 mg, 0,5 mmol) tirpalą bevandeniame CH₂Cl₂ (2 ml) azoto atmosferoje pridedama gryno sulfurilo chlorido (84 µl, 1 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys nugarinamas rotoriniu garintuvu iki sausos liekanos kambario temperatūroje, po to palaikomas giliame vakuume, ir gaunamas XV formulės norimas chlorformiatas, kuris yra balta kieta medžiaga (0,23 g).

C stadija. 3-[[5-Chlor-2-[[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]metoksi]-fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas (XVIa, n = 1)

Į maišomą B stadijos XV junginio (0,23 g) tirpalą bevandeniame CH₂Cl₂ (5 ml) pridedama gryno sauso 2-(dimetilamino)etanolio (134 mg) ir mišinys maišomas per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas CH₂Cl₂, po to skaldomas 5 % NaHCO₃. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir tada džiovinamas (MgSO₄). Nugarinus CH₂Cl₂, gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva alyva (0,21 g).

D stadija. 2-[[[[[4-Chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]oksi]etil]-trimetilamonio metansulfonatas (XVIIa, n = 1)

Negrynas C stadijos produktas (0,2 g) ištirpinamas 1:1 eteryje-EtOAc (5 ml) ir veikiamas metilo metansulfonatu (2 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, iškritusi į nuosėdas kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir išdžiovinus vakuume gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (94 mg):

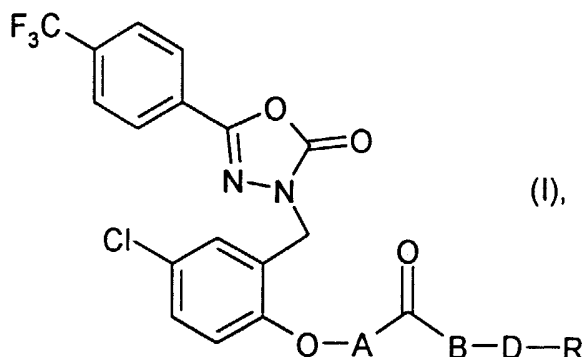
lyd. temp. 145-150°C (skyla).

^1H BMR (CDCl_3) δ 2,76 (s, 3H), 3,45 (s, 9H), 4,16 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H);

MS m/z 530 (M^+).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



kurioje

- A yra tiesioginė jungtis arba $-\text{CH}_2\text{O}-$;
- B yra tiesioginė jungtis arba deguonis;
- D yra $-(\text{CH}_2)_n-$ arba $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;
- R yra $-\text{NRR}^2$ arba $-\text{N}^{\oplus}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{X}^{\ominus}$, kurioje $\text{X}^{\ominus}$ yra priešanijonis; o
 - R^1 , R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

arba jo netoksiška farmaciškai priimtina druska, arba jo solvatas.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra tiesioginė jungtis, B yra tiesioginė jungtis, o D yra $-(\text{CH}_2)_n-$.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil(dimetilamino)acetato;

4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-3-(dietilamino)propionato;

4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-4-(dimetilamino)butirato;

[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]metil]trimetilamonio metansulfonato;

2-[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]etil]dietilmetilamonio metansulfonato;

3-[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]propil]trimetilamonio metansulfonato;

4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil(metilamino)acetato; ir

4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenil-3-aminopropionato;

arba jo netoksiška farmaciškai priimtina druska, priešanijonis arba solvatas.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra tiesioginė jungtis, B yra deguonis, o D yra $-(CH_2)_n$.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

3-[[5-chlor-2-[[[[2-(dimetilamino)etil]oksi]karbonil]oksi]fenil]metil]-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-ono ir

2-[[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]karbonil]oksi]etil]trimetilamonio metansulfonato; arba jo netoksiška farmaciškai priimtina druska, priešanijonis arba solvatas.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra $-CH_2O-$, B yra tiesioginė jungtis, o D yra $-(CH_2)_n$.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metil-4-(dimetilamino)butirato;

3-[[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]propil]trimetilamonio metansulfonato;

[[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metoksi]karbonil]metil]trimetilamonio metansulfonato; ir

[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]metil-3-(dietilamino)propionato hidrochlorido;

arba jo netoksiška farmaciškai priimtina druska, priešanijonis arba solvatas.

8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra 3-[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]-metoksi]karbonil]propil]trimetilamonio metansulfonatas.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra -CH₂O-, B yra tiesioginė jungtis, o D yra -CH₂CHOHCH₂-.

10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra 3-[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]-metoksi]karbonil]-2-hidroksipropil]trimetilamonio metansulfonatas.

11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra -CH₂O-, B yra deguonis, o D yra -(CH₂)_n-.

12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra 2-[[[[[4-chlor-2-[[5-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidro-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3-il]metil]fenoksi]-metoksi]karbonil]oksi]etil]trimetilamonio metansulfonatas.

13. Farmacinė kompozicija sutrikimams, reaguojantiems į didelio laidumo kalcio aktyvuotus kalio kanalus atidarančias medžiagas, gydyti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina terapiškai efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu arba skiedikliu.

14. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolių sutrikimų, reaguojančių į didelio laidumo kalcio aktyvuotų kalio kanalų atidarymą, gydymui.

15. Junginys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas sutrikimas yra išemija, insultas, konvulsijos, epilepsija, astma, žarnyno suerzinimo sindromas, migrena, trauminis smegenų pažeidimas, nugaros smegenų pažeidimas, seksualinės funkcijos sutrikimas ir šlapimo nelaikymas.

16. Junginys pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis sutrikimas yra insultas.