

(19)



(10) **LT IP1689 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP1689** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/135**
C07C 215/00
C07C 225/00
C07C 229/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **8705089, 1987 12 21, SE**
8804277, 1988 11 25, SE
4613290, 1988 12 20, SU
- (71) Pareiškėjas:
Astra AB, , S-151 85 Soedertaelje, SE
- (72) Išradėjas:
Lars Ivar GAWELL, SE
Thomas HOEGBERG, SE
Hans Eric Peter STROEM, SE
Christina Elizabeth AAKESSON, SE
Sven Ove OEGREN, SE
Gerd Margareta HALLNEMO, SE
Ulf Henrik Anders LINDBERG, SE
Carl Bengt Johan ULFF, SE
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Nauji aralkilamino dariniai, jų gavimo būdas ir farmaciniai preparatai jų pagrindu
- (57) Referatas:
—

Išradimo sritis

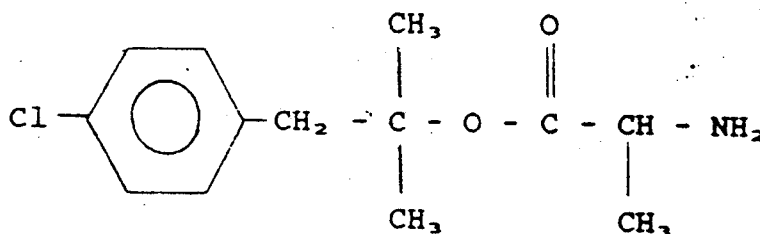
Šio išradimo tikslas - sukurti naujus junginius bei terapiškai priimtinas jų druskas, pasižyminčias cholinerginį atsaką sustiprinančiu poveikiu.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su naujų junginių paruošimo būdais, su jų panaudojimu farmacijoje bei su farmaciniais sąstatais, savo sudėtyje turinčiais tokių junginių.

Žinomas technikos lygis

JAV patente 4 237 311 aprašyti kai kurie amino rūgščių aralkilo esteriai, pvz., alaproklatas, pasižymintis potencialiu priešdepresiniu poveikiu kartu su sumažintu pašalinių poveikių dažnumu.

Alaproklatas turi sekančią struktūrinę formulę:



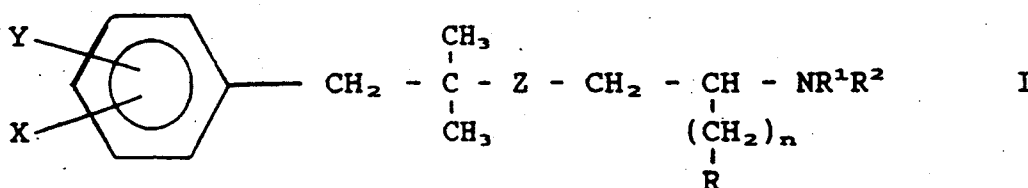
Aukščiau nurodytame JAV patente aprašytų junginių poveikis pasireiškia tuo, kad jie blokuoja centrinėje nervų sistemoje vykstantį neuronuose esančio 5-hidroksitriptamino (5-HT) įsisavinimą. Kai kurie alaproklato ketoanalogai yra aprašyti Lindberg U.H. et al leidinyje European Journal of Medical Chemistry 16, 495-501 (1981). Visi nurodytame straipsnyje aprašyti ir galinę pirminę amino grupę turintys junginiai pasižymi tam tikru sugebėjimu slopinti 5HT įsisavinimą neuronuose in vitro.

Be to, iš JAV patente 4 469 707 žinoma, kad tam tikri junginiai, tame tarpe ir alaproklatas, kuris aprašytas JAV patente 4 237 311, greta to, jog

jie yra 5-HT įsisavinimo slopintojai, taip pat pasižymi ir cholinerginį atsaką sustiprinančiu poveikiu.

Išradimo esmė

Pagal šį išradimą buvo nustatyta, kad nauji junginiai, atitinkantys bendrąją formulę 1,



kurioje n yra 0 arba 1, Z yra CO arba $\text{CH}(\text{OH})$, R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir jiems esant vienodais, vandenilis, metilas, etilas arba propilas ir, kai jie skirtingi, R^1 yra vandenilis, o R^2 yra metilas, etilas, propilas arba izopropilas, X ir Y reiškia vandenilį, halogeną, CF_3 , CN arba tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupę su 1-3 anglies atomais grandinėje orto-, meta- arba para- padėtyse su sąlyga, kad, kai X yra orto- padėtyje ir nėra vandeniliu, tuomet Y yra kita kuo nei vandenilis, ir, kai Y yra orto- padėtyje ir kita kuo nei vandenilis, tuomet X yra kita kuo nei vandenilis, R reiškia tiesią arba šakotą, sočią arba nesočią alkilo grupę su nuo 1 iki 6 anglies atomų grandinėje, cikloalkilo grupę su nuo 3 iki 6 anglies atomų grandinėje, fenilo grupę, kuri gali būti nepakeista arba turėti pakaitą žiede X^1 ir pageidautina, kad X^1 būtų halogenas arba R reikštų raceminės arba optiškai aktyvios formos vandenilį ir, kai Z yra $\text{CH}(\text{OH})$ – taip pat diastereomerų mišinys arba grynas diastereomeras su sąlyga, kad junginio racematas, kuriame R^1 ir R^2 būtų vandeniliu, X būtų $p\text{-Cl}$, Y būtų vandeniliu, Z būtų CO , n būtų 0, o R – metilu, neegzistuoja; arba farmaciškai priimtinos jų druskos turi vertingų farmacinių savybių. Pageidautina, kad R^1 ir/arba R^2 būtų vandenilis arba metilas, bet geriausia, kai R^1 ir R^2 yra vandenilis.

Pageidautina, kad, kai R yra alkilas, jis būtų tiesios arba šakotos struktūros ir savo grandinėje turėtų nuo 1 iki 3 anglies atomų.

- Pageidautina, kad, kai R yra cikloalkilas, jo žiede būtų nuo 5 iki 6 anglies atomų.

Pageidautina, kad X, Y ir X^1 būtų meta- ir/arba para- padėtyse.

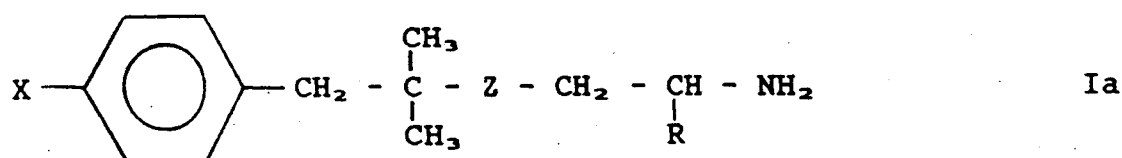
Pageidautina, kad halogenu X, Y ir X^1 būtų bromas, chloras arba fluoras meta- ir/arba para- padėtyse, o ypač pageidautina, kad, jeigu jis yra monopakaitas, būtų para- padėtyje. Geriausiai tinkamu yra para-fluoras.

Kai X ir/arba Y yra CF_3 ir yra monopakaitas pageidautina, kad jis būtų meta- padėtyje. Ypatingai tai pasakytina tokiu atveju, kai R yra soti tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, savo grandinėje turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų.

Kai X ir/arba Y yra CN ir yra monopakaitas pageidautina, kad jis būtų para- padėtyje. Ypatingai tai pasakytina tokiu atveju, kai R yra soti tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, savo grandinėje turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų.

Kai X ir/arba Y yra alkilas ir yra monopakaitas pageidautina, kad jis būtų para- padėtyje. Ypatingai tai pasakytina tokiu atveju, kai R yra soti tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, savo grandinėje turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų.

Tam tikra ribota prasme šis išradimas yra susijęs su naujais junginiais, išreiškiamais bendrąja formule 1a,

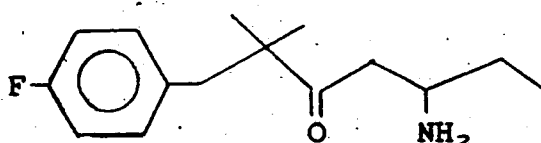


kurioje Z yra CO arba CH(OH), X yra halogenas, o R yra tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė, savo grandinėje turinti nuo 1 iki 5 raceminio arba optiškai aktyvaus pavidalo anglies atomų ir, kai Z yra CH(OH) - taip pat dia-

stereomerų mišinys arba grynai diastereomerai, su sąlyga, kad toks šio junginio racematas, kai X yra Cl, Z yra CO ir R yra metilas neegzistuoja; arba su farmaciškai priimtinais jų druskomis.

Pageidautina, kad bendrąją formulę 1a atitinkančiuose junginiuose halogenu būtų chloras arba fluoras ir pageidautina, kad R būtų etilo ar izopropilo grupė.

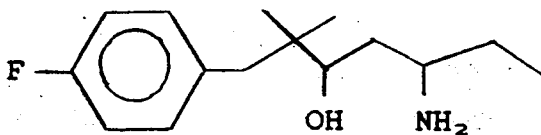
Geriausia, kai formulę 1 atitinkančių junginių tarpe yra sekantis junginys



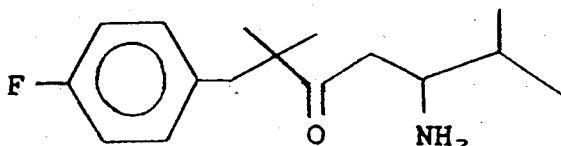
(Pavyzdys 1)

galintis būti tiek racematu, tiek grynas (+) ir (-) formos.

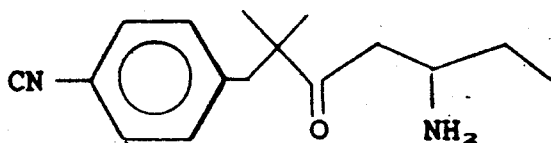
Kitais pageidautinais formulę 1 atitinkančiais junginiais yra sekantys:



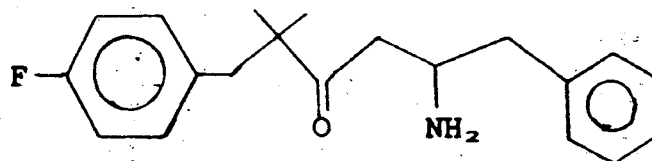
(Pavyzdys 7)



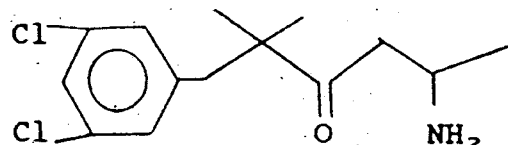
(Pavyzdys 12)



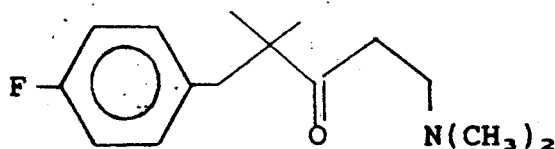
(Pavyzdys 25)



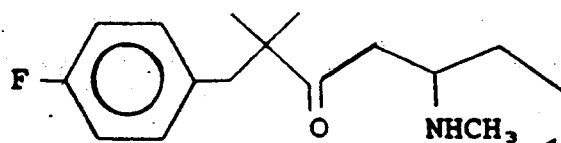
(Pavyzdys 22)



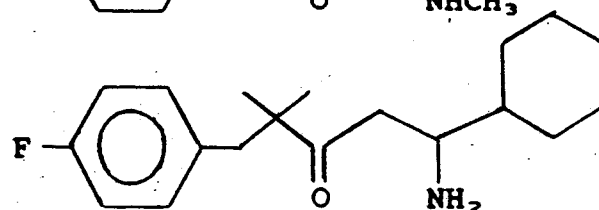
(Pavyzdys 21)



(Pavyzdys 27)



(Pavyzdys 29)

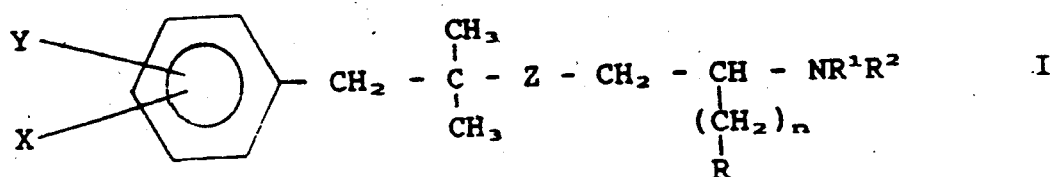


(Pavyzdys 24)

Ši išradimą atitinkantys junginiai sustiprina mediatorių atsakus. Galimas dalykas, jog tai vyksta su įvairiais neuromediatorių receptoriais sujungtų joninių kanalų moduliacijos būdu. Šių poveikių dėka tokie junginiai yra tinkami psichinių sutrikimų, pavyzdžiui, psichozų, šizofrenijos, šizoafektyvių būsenų, nerimo, unipoliarinės bei bipoliarinės depresijos gydymui, o taip pat minimalaus atminties sutrikimo (MAS) bei Alchaimerio tipo senatvės silpnaprotyškumo (ATSS) gydymui. Konkrečiai kalbant, tam tikri junginiai pasižymi centrinius cholinerginius atsakus sustiprinančiu poveikiu. Galimas dalykas, kad šis sustiprinantis poveikis susijęs su joniniuose kanaluose pasireiškiančiais mediatoriniais poveikiais, kurie, greičiausiai, yra kalio tipo. Du pastarieji susirgimai, o, būtent MAS ir ATSS, yra susiję su cholinergine disfunkcija.

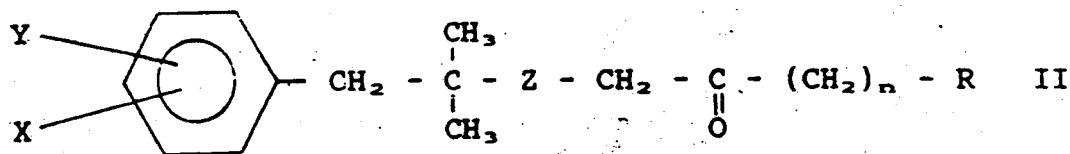
Gavimo būdas

Bendrąją formulę I atitinkantys junginiai



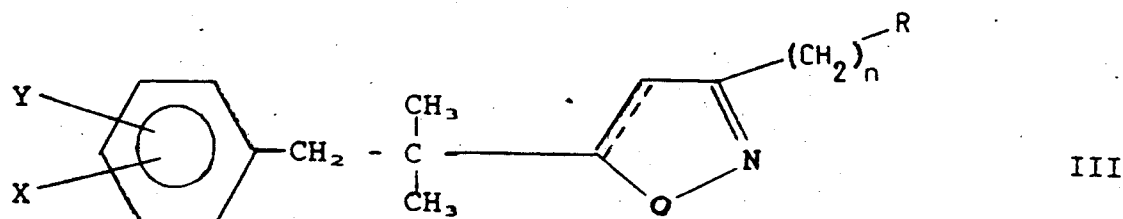
kurioje Z, X, Y, R, R¹, R² ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, yra gautami,

A) junginiui, atitinkančiam formulę II,



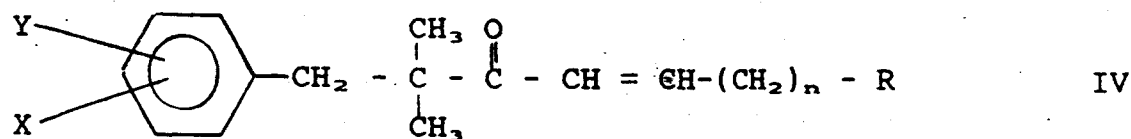
kurioje Z, X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, palaipsniui arba betarpiškai, dalyvaujant tinkamam reduktoriui, reaguojant su amonjaku, amonio druska arba su tinkamu amino dariniu arba

B) tam tikslui tinkamo proceso metu redukuojant atitinkamą darinį, išreiškiamą formule III,



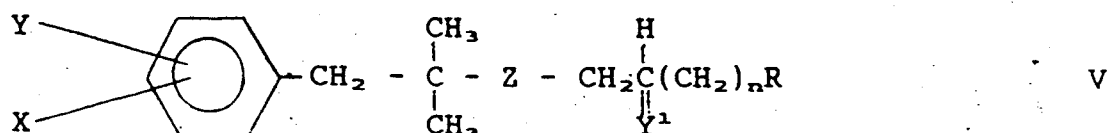
kurioje Z, X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R¹ ir R² yra yandenilis arba

C) nesotųjį ketoną, atitinkantį formulę IV,



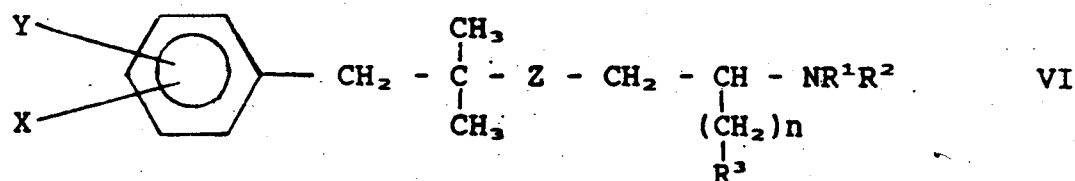
kurioje X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, paverčiant junginiu, atitinkančiu bendrąją formulę I, kurioje Z yra CO, X, Y, R, R¹, R² ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, tuo tikslu prijungiant HNR¹ R² arba

D) tinkamais hidrolizės, redukavimo, elektrocheminiais, alkilinimo arba kitais žinomais būdais darinį, atitinkantį formulę V



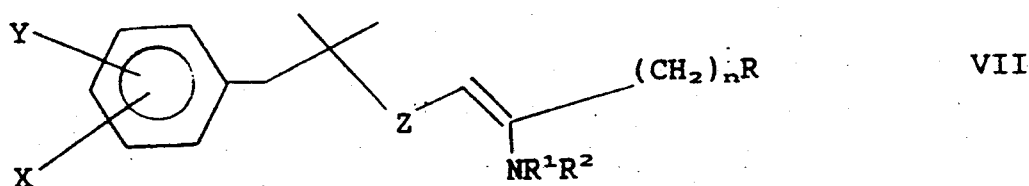
kurioje X, Y, Z, n ir R turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Y^1 reiškia tinkamą transformuoti grupę, paverčiant NR^1R grupe arba

E) tinkamais redukavimo, hidrolizės ar kitais žinomais būdais junginį, atitinkantį bendrąją formulę VI,



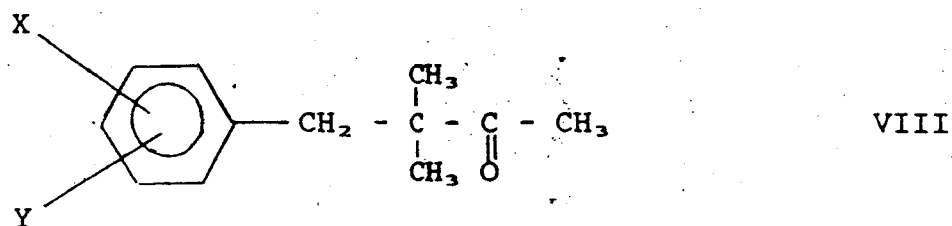
kurioje X, Y, Z, n, R^1 ir R^2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^3 reiškia tinkamą transformuoti grupę, paverčiant alkilo grupę, R turint aukščiau nurodytą reikšmę, arba

F) žinomais būdais redukuojant atitinkamą junginį, išreiškiamą bendrąja formule VII,



kurioje X, Y, Z, R, R^1 , R^2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba

G) ketonui, išreiškiamam formule VIII,

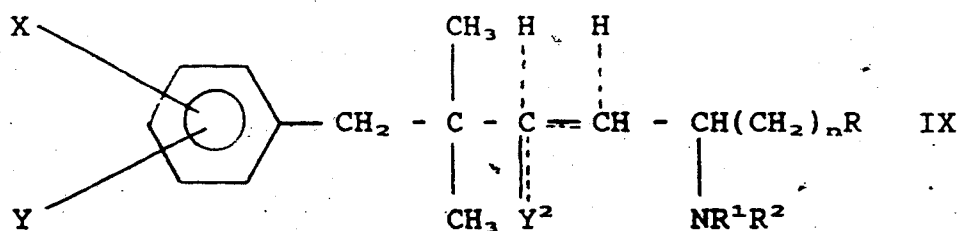


kurioje X ir Y turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguojant su tinkamu aldehidu $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{R}$ ir NHR^1, R^2 , kuriuose R, R^1, R^2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba

H) padalinant formulę I atitinkantį racematą arba

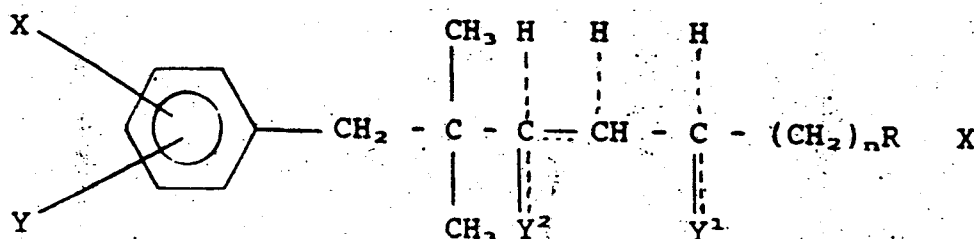
J) tinkamais hidrolizės oksidavimo, redukavimo ar kitais žinomais būdais, pvz, oksiduojant spiritą į ketoną, redukuojant ketoną į spiritą arba atskeliant tinkamas spiritą ar ketoną apsaugančias grupes, darinį, atitinkantį

bendrąją formulę IX,



kurioje X, Y, n, R, R¹ ir R² turi aukščiau nurodytas reikšmes, o CHY² reiškia grupę, kurią galima transformuoti, paverčiant aukščiau apibūdinta Z, arba

K) junginį, išreiškiamą bendrąja formule X,



būdų D ir J deriniu paverčiant bendrąją formulę I atitinkančiu junginiu, kurioje X, Y, R, n, Y¹, Y² turi aukščiau nurodytas reikšmes ir Y¹ bei Y² taip pat gali būti įtraukti į žiedą.

Dirbant A būdu pageidautina, kad reduktoriumi būtų natrio cianoborohidridas, natrio borohidridas arba vandenilis, kartu naudojant katalizatorių, pvz. Pd/C, Pt arba Ranėjaus nikelį. Ypatingai tinka šią reakciją vykdyti metanolyje, reduktoriumi naudojant natrio cianoborohidridą.

Dirbant B būdu pageidautina, kad reduktoriumi būtų reagentas, pasirenkamas iš: natrio skystame amonjake arba ličio amino tirpale, esant spirito, arba vandenilio, esant katalizatoriaus arba ličio aliuminio hidrido ar natrio borohidrido, esant Liuiso rūgšties. Geriausiai tinkamu yra natrio skystame amonjake esant t-butanolio, jeigu norima gauti junginį I, kuriame Z būtų CO arba ličio aliuminio hidridas, jeigu norima gauti junginį I, kuriame Z būtų CH(OH).

Dirbant D būdu, junginio V sudėtyje esančią grupę Y¹ galima pasirinkti

iš nesunkiai atskeliamų chiralinių ar nechiralinių amidų, karbamatų, iminų, benzilaminų ar kitų tinkamų amino grupę apsaugančių grupių tarpo. Tokiomis grupėmis gali būti trifluoracetamidas, formamidas, t-butylkarbamatas, N-benzilaminas, (S) arba (R) - fenetilaminas arba chiralinės šito bazės, tokios, kaip (+) arba (-)-2-hidroksipinanil-3-indenaminai. Be to, Y' gali būti tokios grupės, kaip nitro, azido, oksimo, hidrazono ar imino grupės, kurias žinomais redukavimo būdais galima transformuoti į NH_2 . Alternatyviai, kai R^1 ir/arba R^2 yra vandenilis, kurį žinomais būdais palaipsniui arba tiesiogiai galima alkilinti, Y' gali būti NR^1R^2 .

Formulę II atitinkantys junginiai gali būti išskirti kaip tokie ir vėliau paversti junginiu, atitinkančiu formulę I arba formulės II junginiai gali būti generuojami in situ ir paverčiami formulės I junginiais be išskyrimo.

Pagal būdą E grupė R gali būti nesotus alkilas arba deramai apsaugotas alkinas.

Kai formulės I junginiai yra enantiomeriškai praturtinti, tai galima pasiekti sintezės būdu, tiesiogiai gaunant optiškai aktyvų junginį I arba tinkamą tarpinį junginį arba galima žinomais būdais atlikti racemato I ar tinkamo tarpinio produkto dalijimą. Prie tokių būdų priskiriami chromatografiniai būdai su derivatizacija arba be jos arba frakcinis kristalinimas.

Kai formulės I junginiai yra diastereometriškai praturtinti, tai galima atlikti tiesioginės sintezės būdu arba atliekant chromatografinius ar kristalografinius šių junginių, tinkamų darinių ar tarpinių produktų atskyrimus.

Farmaciniai preparatai

Šiame išradime aprašyti formulės I junginiai paprastai naudojami peroraliniu ar rektaliniu būdu arba injekcijomis. Jie naudojami kaip farmaciniai preparatai, kurių sudėtyje esantys aktyvūs komponentai yra arba laisvos bazės pavidalo arba kaip farmaciškai priimtina netoksiška rūgščių druska, pvz., hidrochloridas, hidrobromidas, laktatas, acetatas, fosfatas, sulfatas, sulfamatas,

citratas, tartratas, oksalatas ir pan. kartu su farmaciškai priimtinu nešėju. Nešėju gali būti kieta ar pusiau kieta medžiaga arba skiediklis. Paprastai aktyvaus junginio kiekis sudaro 0,1 - 99 % preparato svorio, 0,5 - 20 % injekcijoms skirto preparato svorio ir nuo 0,2 iki 50 % peroralinės paskirties preparato svorio.

Gaminant peroralinės paskirties formulę 1 atitinkantį junginį, pasirinktasis mišinys gali būti maišomas su kietu nešėju, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolu, tokiais, kaip bulvių krakmolas, kukurūzų krakmolas ar amilopektinas, celiuliozės dariniais, rišančiąja medžiaga, tokia, kaip želatinas ar polivinilpirolidonas bei su suteikiančiomis slidumo medžiagomis, tokiomis, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, vašakai, parafinas ir pan., o po to presuojamas į tabletes. Jeigu reikalingos tabletės su apvalkalu, paruoštas aukščiau nurodytu būdu šerdis galima padengti koncentruotu cukraus tirpalu, savo sudėtyje turinčiu tokių medžiagų, kaip gumirabikas, želatinas, talkas, titano dioksidas ir pan. Kaip alternatyva, tabletę galima padengti specialistams žinomu polimeru, ištirpintame lakiame organiniame tirpiklyje, organinių tirpiklių mišinyje arba vandenyje. Kad būtų lengviau atskirti tabletes ar granules, savo sudėtyje turinčias skirtingų aktyviųjų junginių arba skirtingus jų kiekius, apvalkalą galima pridėti įvairių dažų.

Gaminant minkštas želatino kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti maišoma su, pvz., augaliniu aliejumi ar polietilenglikoliu. Kitose želatino kapsulėse gali būti aktyvaus junginio granulė. Tokių kapsulių gamyboje gali būti naudojami arba aukščiau minėti tabletėse vartojami nešėjai, pvz., laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolai (pvz., bulvių krakmolas, kukurūzų krakmolas ar amilopektinas), celiuliozės dariniai arba želatinas. Kietos želatino kapsulės taip pat gali būti užpildomos skystais arba pusiau kietais vaistais.

Rektaliniam vartojimui skirtos dozės gali būti tirpalai ar suspensijos arba jas galima paruošti kaip supozitorius, kurių sudėtyje esanti aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su neutraliu arba riebaliniu pagrindu arba tai gali būti

rektalinės želatino kapsulės, kurių sudėtyje aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su augaliniu ar parafino aliejumi.

Skysti peroralinės paskirties preparatai gali būti sirupų ar suspensijų pavidalo, pvz., tirpalai, kurių sudėtyje nuo 0,2 iki 20% svorio sudaro čia aprašytas aktyvusis junginys, o likusiais komponentais yra cukrus ir etanolio, vandens, glicerino ir propilenglikolio mišinys. Tokiuose skystuose preparatuose pasirinktinai gali būti spalvą ir kvapą suteikiančių medžiagų, sacharino ir tirštiklio vaidmenį atliekančios karboksimetilceliuliozės ar kitų žinomo technikos lygio nešėjų.

Parenteraliniam vartojimui skirti tirpalai gali būti pagaminti kaip vandeninis tirpios vandenyje farmaciškai priimtinos aktyviosios medžiagos druskos tirpalas. Pageidautina, kad jos koncentracija sudarytų nuo maždaug 0,5 % iki maždaug 10 % pagal svorį. Tokių tirpalų sudėtyje gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Jie gali būti išpilstomi skirtingos talpos ampulėmis.

Terapiškai gydant žmones, tinkama kasdieninė ši išradimą atitinkančių junginių doze yra 100-500 mg peroralinio vartojimo atveju ir nuo 20 iki 100 mg parenteralinio vartojimo atveju.

Pavyzdžiai

Pavyzdys 1 (Būdas A)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono oksalatas.

Į 2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil) 3,5 heptandiono (3,02 g, 12 mmol), sauso amonio acetato (7,4 g, 96 mmol), natrio cianoborohidrido (1,13 g, 18 mmol) ir molekulinę sietų sausame metanolyje (150 ml) tirpalą pilama keletas mililitrų acto rūgšties. Tai atliekama, norint nustatyti pH 6,5. Po 30 valandų trukmės maišymo kambario temperatūroje reakcija nutraukiama, tuo tikslu įpilant rūgšties ir nustatant pH2. Po tirpalo filtravimo ir nugarinimo nuosėdos ištirpinamos vandenyje, plaunamos eteriu ir pašarminamos. Atlikus ekstrahavimą eteriu, džiovinimą bei pašalinus tirpiklį, gaunama 0,33 g nevalyto tepalo. Jie nusodinami oksala-

to pavidalu ir perkristalinami iš 2-propanolio. Gaunama 0,15 g numatyto produkto.

Lyd. taškas - 125-127°C.

Pavyzdys 2 (Būdas B)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-heptanonas.

Į 3-etil-5- [1-(4-fluorfenil)-2-metil-2-propil]- izoksazolo (0,4 g, 1,6 mmol) ir 2-metil-2-propanolo (0,5 g, 6,7 mmol) tirpalą 5 ml tetrahidrofurano 15 minučių laikotarpiu - 40°C temperatūroje nedideliais kiekiais pilama natrio (0,2 g, 9 mmol) ir 30 ml amonjako. Papildomai įpylus amonio chlorido (0,5 g), amonjakas nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos į eterį (10 ml) ir plaunamos vandeniu. Organinė fazė džiovinama, tirpiklis nugarinamas ir gaunama 0,15 g tepalo pavidalo numatyto produkto.

Pavyzdys 3 (Būdas C)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono oksalatas

Į perteklinį NH_3 (g) kiekį 10 ml etanolio pilama 2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-hept-4-en³-ono (0,22 g, 1 mmol) ir 24 val. maišoma kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, nuosėdos ištirpinamos H_2O ir dietilo eterį. 2N HCl nustatomas pH 1,5 ir atliekamas fazių atskyrimas. Vandeninė fazė pašarminama (pH9) ir ekstraguojama eteriu.

Organinė fazė džiovinama (Na_2SO_4) ir tirpiklis nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos 3 ml diizopropilo eterio. Oksalo rūgštimi nusėsdinamas numatytas gauti junginys (0,08 g, 0,6 mmol). Išėiga - 0,05 g. Lydymosi taškas - 125-127°C (po perkristalinimo).

Pavyzdys 4 (Būdas D)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil) 3-heptanonas.

5-[(trifluoracetil)amino]-2,2 dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono (50 mg,

0,14 mmol) ir bario hidroksido oktahidrato (135 mg, 0,43 mmol) tirpalas metanolyje/vandenyje (2/1, 3 ml) maišomas kambario temperatūroje 4 val. Papildomai įpylus vandens, mišinys ekstraguojamas eteriu. Organinė fazė džiovinama ir nugarinama. Gaunama 0,28 g numatyto junginio.

Pavyzdžiai 5 ir 6 (Būdas H)

Frakcinio (+) ir (-) tartratų perkristalinimo iš etanolio būdu atliekamas 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono padalijimas į jo enantiomerus. Enantiomerų grynumas nustatomas atliekamos dujų chromatografijos būdu ant (S)-0-metilmigdolo rūgšties amido. (+) enantiomero > 96 % e.e. (pavyzdys 5) charakteristikos sekančios:

Lyd.taškas ((-) (-tartratas) 122-122,5°C $[\alpha]_D^{25} = +52$ (bazė, c=2,7 CHCl₃).

(-) enantiomero > 96 e.e. (pavyzdys 6) charakteristikos sekančios:

Lyd.taškas ((+)-tartratas) 120-121,5°C $[\alpha]_D^{25} = -42$ (bazė, c=3,1 CHCl₃).

Pavyzdys 7 (Būdas A)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanolo oksalatas

Į 6,6-dimetil-7-(4-fluorfenil)-5-hidroksi-3-heptanono (37,0 g, 150 mol) tirpalą 300 metanolio pilama amonio acetato (64 g, 800 mol), natrio cianoborohidrido (10,0 g, 150 mmol) ir molekulinį sietų (dydis 3A, 1,0 g). Mišinys 2 val. maišomas kambario temperatūroje, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Nuosėdos surenkamos į dietilo eterį ir 2M HCl. Įpylus 2M NaOH, nustatomas pH 9 ir atliekamas fazių atskyrimas. Organinė fazė džiovinama ir nugarinama. Nuosėdos ištirpinamos 250 ml diizopropilo eterio, oksalo rūgšties dihidrato (18,9 g, 150 mol), ištirpinto 60 ml etanolio, įpilama tam, kad nusėstų 16,3 g norimo gauti produkto. Lyd.taškas - 152-154°C.

Analogišku būdu gaunami sekantys junginiai:

Pavyzdys 8

5-amino-1-(4-fluorfenil)-2,2,6-trimetil-3-heptanolo oksalatas.

- Lyd. taškas - 158-160°C.

Pavyzdys 9

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-dekanolo oksalatas.

Lyd. taškas - 130-132°C.

Pavyzdys 10 (Būdas D)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanolo oksalatas.

Į ličio aliuminio hidrido (0,28 g, 7,5 mmol) suspensiją 50 ml tetrahidrofurano 5 minutes kambario temperatūroje pilama 6,6-dimetil-7-(4-fluorfenil)-5-oksi-3-heptanon-oksino (0,79 g, 2,9 mmol), ištirpinto 5 ml tetrahidrofurano. Mišinys virinamas 2 valandas su grįžtamu šaldytuvu, o po to ataušinamas iki 0°C temperatūros. Lėtai pilama dietilo eterio (20 ml) ir prisotinto natrio sulfato (10 ml). Susidariusios baltos spalvos nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas džiovinamas ir tirpiklis nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos diizopropilo eteri (3 ml). Įpylus oksalo rūgšties dihidrato (0,30 g, 2,4 mmol) tirpalo etanolyje (1 ml), gaunama 0,34 g norimo junginio. Lyd.taškas - 152-154°C.

Pavyzdys 11 (Būdas J)

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono oksalatas.

Į chromo (VI) oksido (9,0 g, 90 mmol) suspensiją 150 ml piridino 15 minučių kambario temperatūroje pilama 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanolo oksalato (10,3 g, 30 mmol) tirpalo 100 ml piridino. Mišinys maišomas 2,5 val. ir po to supilamas į 600 ml H₂O ir 500 ml dietilo eterio. Nustatomas pH 9,5 ir po atsiskyrimo eterio fazė veikiama anglimi, džiovinama ir garinama. Nuosėdos ištirpinamos 50 ml diizopropilo eterio ir papildomai įpilama oksalo rūgšties dihidrato (2,2 g, 17 mmol) tirpalo 5 ml etanolio. Nuosėdos surenkamos ir perkristalinamos iš 45 ml diizopropilo eterio/etanolio (2:1). Gaunama

2,0 g numatyto junginio. Lyd.taškas - 126-127°C.

Analogišku būdu gaunamas sekantis junginys:

Pavyzdys 12

5-amino-1-(4-fluorfenil)-2-,2,6 trimetil-3-heptanono oksalatas.

Lyd.taškas - 148-149°C.

Ši išradimą atitinkančių junginių apibūdinimui naudojami standartiniai spektroskopiniai metodai, pvz., ^1H BMR ir ^{13}C BMR. Gautieji duomenys nurodyti toliau sekančiose lentelėse 1 ir 2. Visi duomenys, išskyrus pavyzdžio 9, yra susiję su atitinkamomis bazėmis. Pavyzdyje 9 naudota druska.

Lentelė 1

Junginys pagal pvz. Nr.	Tirpiklis	Cheminis poslinkis δ (m.d.)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 11	CDCl_3	7.1 (m, 2H), 6.9 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (AB, 2H), 2.4 (AB, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.9 (t, 3H)
12	CDCl_3	7.1 (m, 2H), 6.9 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (AB, 2H), 2.5 (AB, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (platus s, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.90 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)

Lentelė 2

Junginys pagal pvz. Nr.	Tirpiklis	Cheminis poslinkis δ (m. d.)
7, 10	CDCl_3	161.5 (d), 135.1 (d), 132.5 (d), 114.3 (d), 78.6, 74.3, 54.9, 51.4, 43.7, 43.65, 38.4, 35.9, 34.7, 34.0, 28.8, 23.3, 23.25, 22.3, 22.25, 11.0, 10.1
8	CDCl_3	161.5 (d), 135.1 (d), 132.3 (d), 114.3 (d), 114.3 (d), 78.8, 74.5, 58.6, 55.4, 43.8, 43.7, 38.6, 38.4, 35.5, 33.5,

33.3, 32.5, 23.3, 23.2, 22.3, 22.1,
19.5, 19.0, 18.9, 17.0

9 CD₃OD 163.1 (d), 136.1 (d), 133.5 (d),
115.5 (d), 78.5, 75.1, 53.5, 51.5,
44.2, 40.0, 34.5, 34.1, 32.9, 26.4,
26.0, 23.64, 23.59, 23.5, 23.0, 22.8,
14.5

Pavyzdys 13 (Būdas D)

(+ ir (-)-5 amino-2,2-dimetil-1 (fluorfenil)-3-heptanonas.

I (S)-1-feniletilamino (5,6 g, 4,3 mmol) tirpalą etanolyje (50 ml) 0°C temperatūroje pilama 2,2-dimetil-1-(fluorfenil)-hept-4-en-3-ono. Mišinys paliekamas nakčiai kambario temperatūroje, jį maišant. Tirpiklį nugarinus, lieka reakcijos produktų mišinys (15 g). Jie atskiriami ant SiO₂ kolonėlės. (CHCl₃:metanolis:konc. NH₃ santykiu 750:3:0,5). Dvi frakcijos surenkamos ir gaunami du (S)-1-feniletilamino aduktai (A:3,2 g ir B:3,9 g).

A: 7.4 (s, 5H), 7.2-6.8 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 2H), 2.4 (dd, 2H), 1.9 (platus s, 1H), 1.7-1.2 (m, 2H), 1.3 (d, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.8 (t, 3H).

B: 7.4 (s, 5H), 7.3-6.8 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (s, 2H), 2.55 (dd, 2H), 1.8-1.2 (m, 2H), 1.6 (platus s, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.8 (t, 3H).

Enantiomerinis grynas (5-(N- [1((S)-metilbenzil]-amino)-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono (frakcija B:362 mg, 1 mmol) mišinys metanol-H₂O-HOAC (3,5 ml + 3 ml + 60 ml) ir 10 % Pd (OH₂/C (120) mišinyje maišomas per nakį kambario temperatūroje H₂ atmosferoje. Nufiltravus, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o po to nuosėdos padalijamos į dietilo eterį ir vandeni- nį NaHCO₃. Eterio fazė džiovinama virš NaSO₄, nugarinama iki sausumo ir gaunami 159 mg tepalo pavidalo 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono. Enantiomerinis produkto grynumas, nustatytas jo (S)-0-metilmigdolo amido dujų

chromatografijos būdu, siekia virš 95 %. Šitaip parodoma, kad susidaręs (+)-5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanonas yra tapatus pavyzdyje 5 aprašytam junginiui. Analogišku būdu frakcija (A) paverčiama (-) izomeru.

Pavyzdys 14 (Būdas Y)

Pavyzdyje 11 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-2,2-dimetil-1-(3-trifluorometilfenil)-3-heptanono oksalatas. Lyd.taškas - 98-101°C.

Pavyzdys 15 (Būdas A)

Pavyzdyje 7 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-(4-tolil)-2,2,7-trimetil-3-oktanono oksalatas. Lyd.taškas - 148-150°C.

Pavyzdys 16 (Būdas J)

Pavyzdyje 11 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-(4-tolil)-2,2,7 trimetil-3-oktanono oksalatas. Lyd.taškas - 148-150°C.

Pavyzdys 17 (Būdas C)

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-(4-bromfenil)-2,2-dimetil-3-heksanono oksalatas. Lyd. taškas - 104-108°C.

Pavyzdys 18

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-(2,4-dichlorfenil)-2,2-dimetil-3-oktanono oksalatas. Lyd. taškas - 98-101°C.

Pavyzdys 19

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-2,2-dimetil-1-fenil-3-heptanono oksalatas. Lyd.taškas - 142-144°C.

Pavyzdys 20

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-fenil-2,2,7-trimetil-3-oktanono oksalatas. Lyd.taškas - 147-149°C.

Pavyzdys 21

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1-(3,5-dichlorfenil)-2,2-dimetil-3-heksanono oksalatas. Lyd.taškas - 182-184°C.

Pavyzdys 22

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-6-fenil-3-heksanono oksalatas. Lyd.taškas - 165-168⁰C.

Pavyzdys 23

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1,5-bis (4-fluorfenil)-2,2-dimetil-3-pentanono oksalatas. Lyd.taškas - 158-161⁰C.

Pavyzdys 24

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-5-cikloheksil-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-pentanono oksalatas. Lyd.taškas - 150-152⁰C.

Pavyzdys 25

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-1- (4-cianofenil)-2,2-dimetil-3-heptanono oksalatas. Lyd.taškas - 152-155⁰C.

Pavyzdys 26

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-pentanono oksalatas. Lyd.taškas - 122-125⁰C.

Pavyzdys 27

2,2-dimetil-5-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-3-pentanono oksalatas.

3,3-dimetil-4-(4-fluorfenil)-2-butanono (1,94 g, 10 mmol), dimetilamino hidrochlorido (1,06 g, 13 mmol), paraformaldehido (0,40 g, 4,4 mmol) ir 0,12 ml 2NHCl mišinys, ištirpintas 2 ml etanolio, virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 16 valandų ir supilamas į 20 ml karšto acetono. Nuosėdas nufiltravus ir perkristalinus iš acetono/etanolio (10:1), gauta 1,3 g norimo junginio. Lyd. taškas - 152-153⁰C.

Pavyzdys 28 (Būdas J)

5-amino-1-(3,5-dichlorfenil)-2,2-dimetil-3-heksanolio oksalatas.

Į 5-amino-1-(3,5-dichlorfenil)-2,2-dimetil-3-heksanono (1,01 g, 3,5 mmol) tirpalo 20 ml etanolio 5⁰C temperatūroje pilama natrio borohidrido (132 g, 3,5

mmol). Mišinys maišomas 30 min. 5°C temperatūroje ir supilamas į atskiestos šaltos HCl ir eterio mišinį. Vandeninė fazė pašarminama ir ekstraguojama eteriu. Eterio fazė džiovinama ir tirpiklis nugarinamas. Nuosėdos ištirpinamos 15 ml diizopropilo eterio ir, papildomai įpylus rūgštynių rūgšties dihidrato (353 mg, 2,8 mmol), ištirpinto 1 ml etanolio, nusėda 720 mg norimo junginio. Lyd.taškas - 170-173°C.

Pavyzdys 29

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-5-(N-metilamino)-3-heptanono oksalatas. Lyd.taškas - 118-120°C.

Pavyzdys 30

Pavyzdyje 3 aprašytu būdu gaunamas 2,2-dimetil-5-(N,N-dimetilamino)-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono oksalatas. Lyd.taškas - 147-149°C.

Pavyzdys 31

5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-Lept-6-yn-3-onas.

Į 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-7-trimetilsililhept-6-yn-3-ono (64,5 g, 0,2 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (1 ml) įpilamas perteklinis tetrabutilamonio fluorida trihidrato kiekis ir reakcijos mišinys paliekamas nakčiai kambario temperatūroje. Po apdirbimo gaunami 37 g tepalo pavidalo numatyto junginio. ^1H BMR; (CDCl_3) 6.90-7.10 (m, 4H), 4.08 (dt, $J = 8 \text{ Hz}$ ir 2 Hz , 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 2.28 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 1.75 (platus s, 2H), 1.12 (s, 6H).

Tepalas ištirpinamas etanolyje ir paveikiamas oksalo rūgšties tirpalu (18,5 mg, 0,15 mmol) tame pat tirpiklyje.

Nuosėdas atskyrus, gaunama 2,2 mg 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-6-heptin-3-ono oksalato. Lyd.taškas - 120-126°C.

Pavyzdys 32 (Būdas D)

2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-5-N-(metilamino)-3-heptanonas.

Į 5-amino-2,2-dimetil-1-(4-fluorfenil)-3-heptanono (140 mg, 0,56 mmol) tirpalą 3 ml etanolio kambario temperatūroje pilama metilo jodido (79 mg, 0,56

mmol) ir trietilamino (56 mg, 0,56 mmol). Mišinys maišomas dvi valandas 40°C temperatūroje, o po to tirpiklis pašalinamas. Nuosėdos surenkamos eteriėje ir plaunamos vandeniu. Organinė fazė atskiriama, tirpiklis nugarinamas ir tepalo pavidalu gaunama 95 g norimo junginio, turinčio lauktąsias spektroskopines charakteristikas.

Farmaciniai preparatai

Sekančiuose pavyzdžiuose atskleidžiamas farmacinių sąstatų gavimas šį išradimą atitinkančiu būdu. Tablečių gamyboje gali būti naudojami sekantys sąstatai:

Pavyzdys 33

Junginys pagal punktą 7	50 g
Laktozė	85 g
Bulvių krakmolas	40 g
Polivinilpirolidonas	5 g
Mikrokristalinė celiuliozė	18 g
Magnio stearatas	2 g

Pavyzdys 34

Junginys pagal p. 1	100 g
Laktozė	90 g
Bulvių krakmolas	50 g
Polivinilpirolidonas	5 g
Mikrokristalinė celiuliozė	23 g
Magnio stearatas	2 g

Iš aukščiau nurodytų sąstatų galima pagaminti 1000 tablečių, savo sudėtyje atitinkamai turinčių 50 mg ir 100 mg aktyviosios medžiagos. Esant reikalui, gautąsias tabletes galima padengti plėvele, pvz., iš metilo celiuliozės organiniame tirpiklyje arba panaudojant vandenį.

Pavyzdys 35

Intraveninėms arba intramuskuliarinėms injekcijoms, skirto tepalo pavyzdys.

Junginys pagal pvz. 1

60 g

Vanduo injekcijoms

iki 1000 ml

Aktyvusis junginys turi būti ištirpintas vandenyje iki galutinio 1000 ml tūrio, tirpalas nufiltruotas pro sterilų 0,22 mkm filtrą ir aseptiškai supilstatytas į sterilias 1 ml talpos ampules, kurios po to užlydomos.

Farmakologinis metodasCholinerginių atsakų sustiprinimas

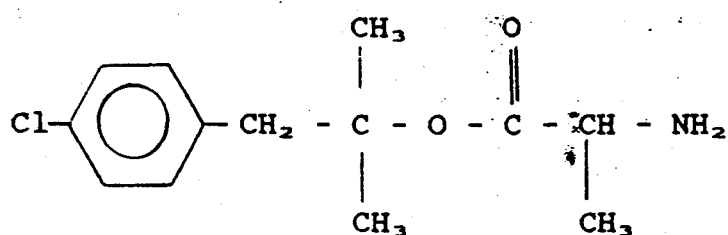
Tyrimams naudojami 150-180 g svorio, 35-40 dienų amžiaus žiurkių patinėliai (Sprague Dawley Alab Laboratorictjanst AB, Sollentuna; Sweden). Iki eksperimentų pradžios gyvūnams maistas (R3, Ewos AB, Sodertaeje, Sweden) ir vanduo neribojami. Prieš 30 min. iki muskarino agonisto oksotremorinio injekcijos į kaklą (s.c.) intraperitoniškai (i.p.) suleidžiami bandomieji junginiai. 60 minučių po oksotremorino išvirkštimo Macrolon tipo narveliuose (25x35x30 cm) laikomoms žiurkėms (po 3 narvelyje) stebimas jų virpėjimo intensyvumas. Ribinė oksotremotino dozė, sukelianti žiurkių virpėjimą, sudaro maždaug 200 µg/kg.

Virpėjimo intensyvumui įvertinti naudojama sekanti reitingo skalė: 0 = virpėjimo nėra; 1 = lengvas virpėjimas (saikingas, periodiškai kylantis virpėjimas); 2 = stiprus virpėjimas (intensyvus, nepertraukiamas viso kūno virpėjimas). Gyvūnų įvertinimas atliekamas po oksotremorino injekcijos praėjus 5, 10, 15, 30 ir 60 minučių. Virpėjimo įvertinimas trunka 30 sekundžių.

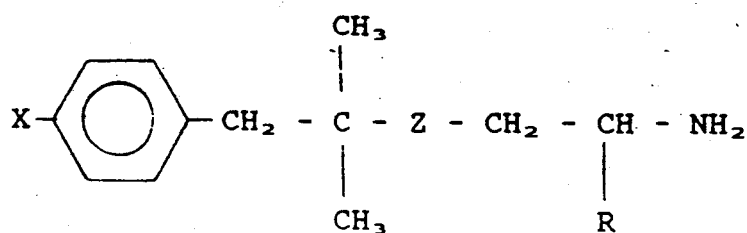
Kiekvieno stebėjimo reikšmės susumuojamos per visą stebėjimo periodą (5-60 minučių) ir apskaičiuojami jų vidurkiai kiekvienai grupei (išvedamas sumarinis vidutinis įvertinimas). Skirtumas tarp kontrolinės oksotremoriną vartojusios grupės ir bandomųjų grupių, gavusių junginių + oksotremorino, rezultatų apskaičiuojamas pagal Mann-Whitney U-bandymo (dvišalio) rezultatus. Reikia pastebėti, kad kiekvieno bandomojo junginio atžvilgiu laikomasi vienalaikiškumo.

Pati žemiausia dozė, sukelianti reikšmingą ($p < 0,05$) reagavimo į oksotremorino poveikį sustiprėjimą, nustatoma pagal logaritmines reagavimo į dozes kreives.

Toliau sekančioje lentelėje 3 pateikti bandymų rezultatai, kurie rodo, kiek oksotremorinas sustiprina žinomu preparatu alaproklatu



bei junginiais, išreiškiamais formule



žiurkėms sukeltą virpėjimą.

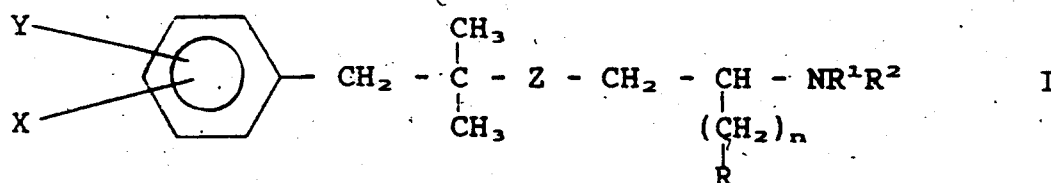
Lentelė 3

Junginys pagal pv.zNr. ar standartą	X	Z	R	Oksotremorino dozė, suke- lianti žiurkių virpėjimo sustiprėjimą, mg/kg
Alaproklatas				5.0
1,2,3,4,11	F	CO	C ₂ H ₅	0.63
5	(-) F	CO	C ₂ H ₅	0.63
6	(+) F	CO	C ₂ H ₅	0.63
12	F	CO	CH(CH ₃) ₂	2.5
7, 10	F	CH(OH)	C ₂ H ₅	2.5
8	F	CH(OH)	CH(CH ₃) ₂	10.0
9	F	CH(OH)	(CH ₂) ₄ CH ₃	5.0

Bendraja formule I išreiškiami junginiai pasižymi sugebėjimu sustiprinti oksotremorino sukeltą virpėjimą. Tai rodo, jog jis palengvina centrinių choler-
ginių reakcijų eigą.

Apibrėžtis

– 1. Junginys, atitinkantis bendrąją formulę I,



kurioje n yra 0 arba 1, Z yra CO arba CH(OH), R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir, jiems esant vienodais, vandenilis, metilas, etilas arba propilas ir kai jie skirtingi, R^1 yra vandenilis, o R^2 yra metilas, etilas, propilas arba izopropilas, X ir Y reiškia vandenilį, halogeną, CF_3 , CN arba su tiesios ar šakotos struktūros alkilo grupę su 1-3 anglies atomais grandinėje orto-, meta- arba para- padėtyse su sąlyga, kad, kai X yra orot- padėtyje ir yra kita kuo nei vandenilis, tada Y yra kita kuo nei vandenilis ir, kai Y yra orto- padėtyje ir yra kita kuo nei vandenilis, tada X yra kita kuo nei vandenilis, R reiškia tiesią arba šakotą, sočią arba nesočią alkilo grupę su nuo 1 iki 6 anglies atomų grandinėje, cikloalkilo grupę su nuo 3 iki 6 anglies atomų grandinėje, fenilo grupę, kuri gali būti nepakeista arba turėti pakaitą žiede X^1 , pageidautina, kad X^1 būtų halogenas arba kad R būtų savo raceminės arba aktyvios formos vandenilis ir, kai Z yra CH(OH), taip pat diastereomerų mišiniai arba grynas diastereomeras su sąlyga, kad tokio junginio racemato, kuriame R^1 ir R^2 būtų vandenilis, X būtų p-Cl, Y būtų vandenilis, Z būtų CO, n būtų 0, o R būtų metilu nėra; arba farmaciškai priimtina jo druska.

2. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir/arba R^2 yra vandenilis arba metilas.

3. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra vandenilis.

4. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, kai R yra alkilas, jis turi sočią tiesią arba šakotą grandinę su 1-3 anglies atomais joje.

5. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, kai R yra cikloalkilas, jis turi nuo 5 iki 6 anglies atomų savo žiede.

6. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X, Y ir X^1 yra meta- ir/arba para- padėtyse.

7. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad halogenu X, Y ir X^1 yra bromas, chloras arba fluoras meta- ir/arba para- padėtyse.

8. Junginys pagal p.7, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad halogenu X, Y ir X^1 yra para-fluoras.

9. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X ir/arba Y yra CF_3 ir, būdamas monopakaitu, yra meta- padėtyje.

10. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X ir/arba Y yra CN ir, būdamas monopakaitu, yra para- padėtyje.

11. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X ir/arba Y yra metilas ir, būdamas monopakaitu, yra para- padėtyje.

12. Junginys pagal p.9, 10 arba 11, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra soti tiesios arba šakotos struktūros alkilo grupė su nuo 1 iki 3 anglies atomų savo grandinėje.

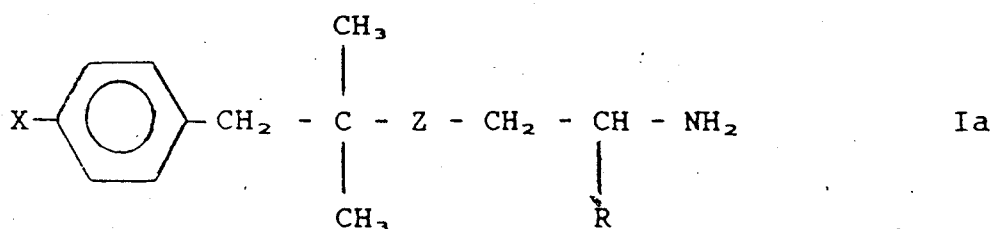
13. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $n=0$, Z turi aukščiau nurodytą reikšmę, tiek R^1 , tiek R^2 abu yra vandenilis, X yra para-Cl arba para-F, o R yra etilas arba izopropilas.

14. Junginys pagal p.13, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra CO, X yra F ir R yra etilas.

15. Junginys pagal p.13, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra CO, X yra F ir R yra izopropilas.

16. Junginys pagal p.13, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra CH(OH), X yra F ir R yra etilas.

17. Junginys pagal bendrąją formulę Ia



arba jo farmaciškai priimtina druska, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra CO, X yra halogenas ir R yra tiesios arba šakotos struktūros alki-
lo grupė su nuo 1 iki 5 raceminio arba optiškai aktyvaus pavidalo anglies
atomų grandinėje arba, kai Z yra CH(OH), taip pat diastereomerų mišinys arba
gryni diastereomerau su sąlyga, kad tokio racemato, kuriame X būtų Cl, Z bū-
tų CO ir R būtų metilas nėra.

18. Junginys pagal p.17, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z tu-
ri aukščiau nurodytą reikšmę, X yra Cl arba F ir R yra etilo arba izopropilo
grupė.

19. Junginys pagal p.17, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
CO, X yra F ir R yra etilas.

20. Junginys pagal p.17, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
CO, X yra F ir R yra izopropilas.

21. Junginys pagal p.17, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
CH(OH), X yra F ir R yra etilas.

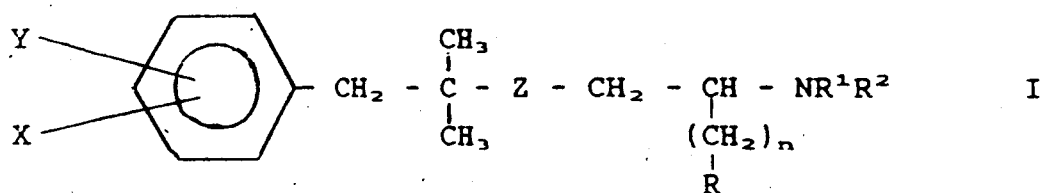
22. Junginys pagal vieną arba daugiau iš ankstyvesniųjų punktų, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra (+) enantiomeras.

23. Junginys pagal vieną arba daugiau iš ankstyvesniųjų punktų, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra (-) enantiomeras.

24. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi
centrines cholinergines reakcijas sustiprinantį poveikį.

25. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra
veiksminga protinių sutrikimų gydymo priemonė.

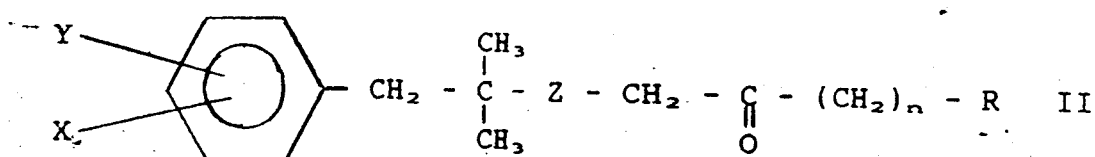
26. Junginių, atitinkančių bendrąją formulę I,



kurioje Z, X, Y, R, R¹ ir R² turi aukščiau nurodytas reikšmes gavimo būdas,

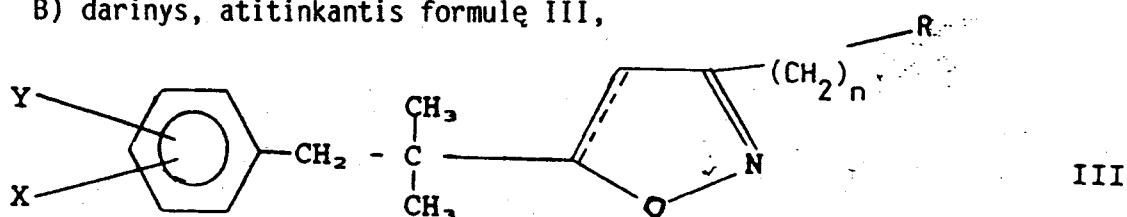
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

A) įvykdoma junginio, atitinkančio formulę II,



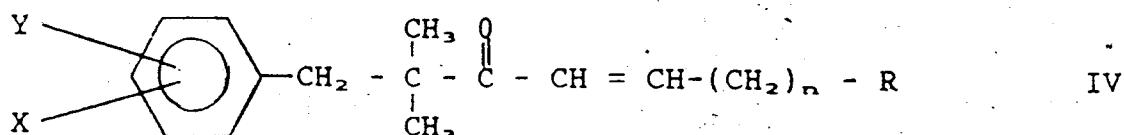
kurioje Z, X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, palaipsnė arba betarpiška reakcija su amonjaku, amonio druska arba tinkamu amino dariniu dalyvaujant tinkamam reduktoriui arba

B) darinys, atitinkantis formulę III,



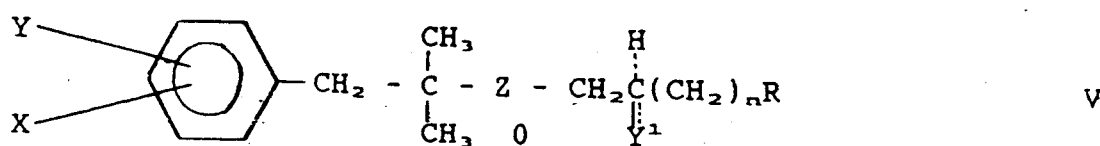
kurioje X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, tinkamu redukavimo būdu redukuojamas į junginį, atitinkantį bendrąją formulę I, kurioje Z, X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R¹ ir R² yra vandenilis, arba

C) nesotusis ketonas, atitinkantis formulę IV,



kurioje X, Y, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, prijungiant HN R¹/R² paverčiamas junginiu, atitinkančiu bendrąją formulę I, kurioje Z reiškia CO, o X, Y, R, R¹, R² ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba

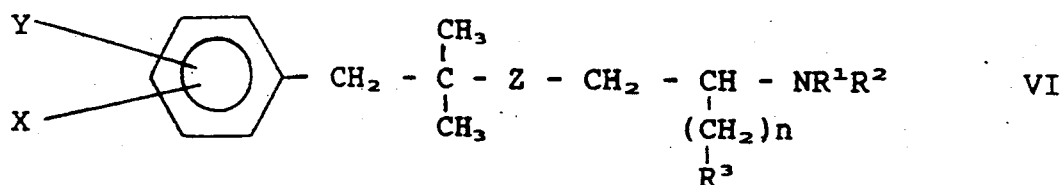
D) tinkamais hidrolizės, redukavimo, elektrocheminiais, alkilavimo ar kitais žinomais būdais dariniai, atitinkantys formulę V,



kurioose X, Y, Z, n ir R turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Y¹ reiškia tinkamą

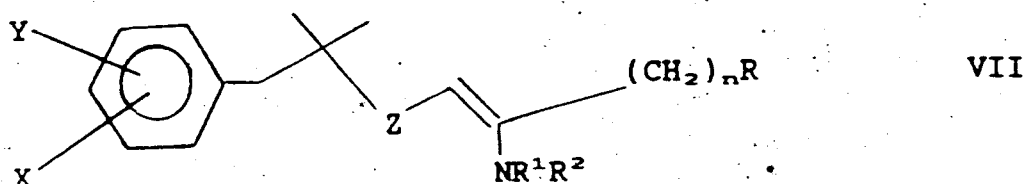
transformuoti grupę, paverčiami NR^1R^2 grupe, arba

E) tinkamais redukavimo, hidrolizės ar kitais žinomais būdais junginys, atitinkantis formulę VI,



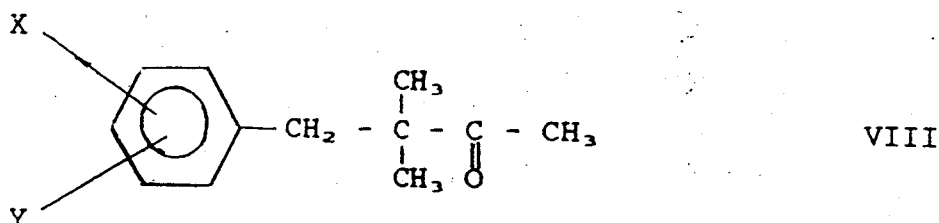
kurioje X, Y, Z, n, R^1 ir R^2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^3 reiškia tinkamą transformuoti grupę, paverčiamas alkilo grupe, R turint aukščiau nurodytą reikšmę, arba

F) žinomais būdais redukuojant junginį, atitinkantį bendrąją formulę VII,



kurioje X, Y, Z, R^1 , R^2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba

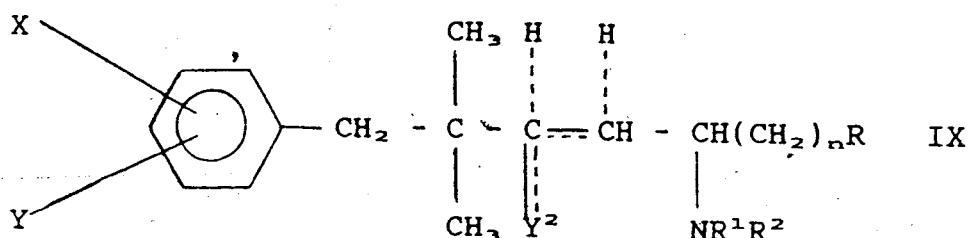
G) įvykdant ketono, atitinkančio formulę VIII,



kurioje X ir Y turi aukščiau nurodytas reikšmes, reakciją su tinkamu aldehidu $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{R}$ ir NHR^1R^2 , kur R, R^1 , R^2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba

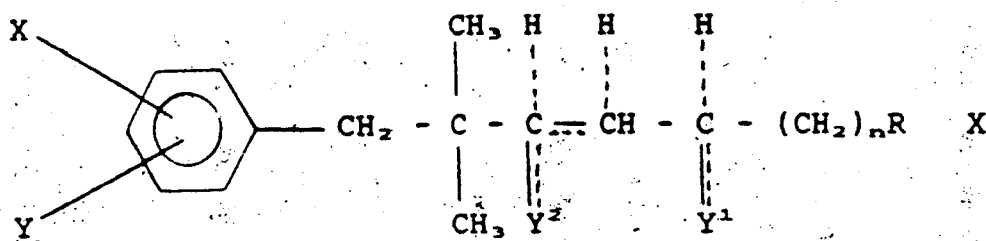
H) padalijamas formulę I atitinkantis racematas, arba

J) tinkamais hidrolizės, oksidavimo, redukavimo ar kitais žinomais būdais deriniai, atitinkantys bendrąją formulę IX,



kurioje X, Y, n, R, R¹ ir R² turi aukščiau nurodytas reikšmes, o CHY reiškia grupę, kurią galima transformuoti, paverčiant Z, turinčia aukščiau nurodytą reikšmę, arba

K) junginys, atitinkantis bendrąją formulę X,



būdų D ir J derinio pagalba paverčiamas junginiu, atitinkančiu formulę I, kurioje X, Y, R, n, Y¹ ir Y² turi aukščiau nurodytas reikšmes ir kurioje esantys Y¹ ir Y² taip pat gali būti įjungti į žiedą ir, esant reikalui, gauta bazė paverčiama farmaciškai priimtina rūgščia druska arba susidariusi druska paverčiama baze.

27. Farmacinis preparatas, savo sudėtyje aktyviuoju komponentu turintis bet kuri iš p.1-25 atitinkanti junginį.

28. Cholinerginius atsakus sustiprinančio poveikio pasiekimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad pacientui su protinės veiklos sutrikimais duodamas tam tikras kiekis junginio pagal p.1, išreiškiamo formule I arba farmaciškai priimtinos jo druskos, galintis sutiprinti cholinerginius atsakus.

29. Junginio pagal p.1, išreiškiamo formule I arba farmaciškai priimtinos jo druskos panaudojimas protinės veiklos sutrikimams turinčio poveikį farmacinio sąstato gamyboje.