

(19)

(10) **LT 3049 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS(11) Patent numeris: **3049**(51) Int.Cl.⁵: **C07C 279/02,
C07D 307/78,
C07D 319/10,
C07D 311/06,
A61K 31/155**(21) Paraiškos numeris: **IP367**(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 26**(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 04 25**(45) Patent paskelbimo data: **1994 10 25**(31,32,33) Prioritetas: **07/842560, 1992 02 27, US**

(72) Išradėjas

Guy Rosalla Eugene Van Lommen, BE
 Marcel Frans Leopold De Bruyn, BE
 Walter Jacobus Joseph Janssens, BE

(73) Patent savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

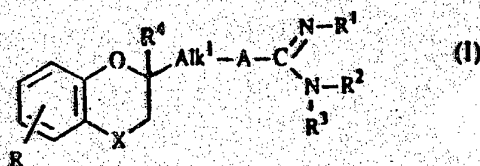
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

[Benzodioksano, benzofurano ar benzopirano]alkilamino] alkilpakeisti guanidinal

(57) Referatas:

Šis išradimas siejamas su [(benzodioksano, benzofurano arba benzopirano) alkil-pakeistais guanidinalais, turinčiais formulę



jų farmacijai tinkančiomis druskomis su rūgštimis bei jų stereocheminėmis izomerinėmis formomis, kurioje X yra O, CH₂ arba jungtis,

R yra vandenilis, halogeno, C₁₋₆ alkilo, C₁₋₄ alkoksi, hidroksi, ciano, karboksilo, C₁₋₄ alkoksikarbonilo arba aminokarbonilo radikalas,

R¹ yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas,

R² ir R³ atskirai yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas, arba kartu gali sudaryti divalentį -(CH₂)_m- radikalą, kuriame m yra 4 arba 5,

arba

R¹ ir R² kartu gali sudaryti divalentį -(CH₂)_n- arba -CH=CH- radikalą, kur n yra 2, 3 arba 4, arba R³ gali būti laisva jungtis, o R¹ ir R² kartu gali sudaryti radikalą =CH-CH=CH-,

R⁴ yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas,

Alk¹ yra divalentis C₁₋₃ alkandilio radikalas,

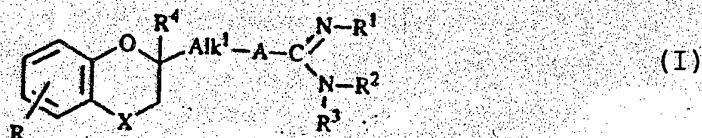
A yra divalentis radikalas, turintis du azoto atomus;

su vaistais, kurie naudingi kaip vazokonstriktoriai su preparatais, į kuriuos kaip aktyvūs komponentai įeina minėti guanidino dariniai, ir su šių guanidino darinių bei preparatų gamybos metodais; ir su vazodilatacijos sukeliamų ligų gydymo metodu.

Yra žinomi benzopirano dariniai, inhibuojantys Majero (Maillard) reakciją ir pasižymintys antioksidaciniu aktyvumu (žr. EP.0.387.771). Straipsnyje (Arzneim.-Forsch. 25 (9), p. 404 (1975) apie noradrenalino sumažėjimo įtaką aprašytas [2-[2,3-dihidro-1, 4-benzodioksin-2-il)metil] amino] etilguanidinas. Aprašyti cianoguanidiniai (žr. WO 83/03607), pasižymintys hipertenziniu ir vazolidetaciniu aktyvumu.

Šiame išradime aprašyti nauji junginiai skiriasi tuo, kad pasižymi selektyviu vazokonstrikciniu aktyvumu.

Šis išradimas siejamas su [(benzodioksano, benzofurano arba benzopirano)alkilamino] alkilpakeistais guanidiniais, turinčiais formulę



jų frakcijai tinkančiomis druskomis su rūgštimis bei jų stereocheminėmis izomerinėmis formomis, kurioje

X yra O, CH₂ arba jungtis,

R yra vandenilis, halogenas, C₁₋₆alkilo, C₁₋₄alkoksi, hidroksi, ciano, karboksilo, C₁alkoksikarbonilo arba aminokarbonilo radikalas,

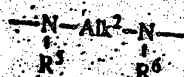
R¹ yra vandenilis arba C₁₋₆alkilas,

R² ir R³ atskirai yra vandenilis arba C₁₋₆alkilas, arba kartu gali sudaryti divalentį -(CH₂)_m-radikalą, kuriame m yra 4 arba 5,

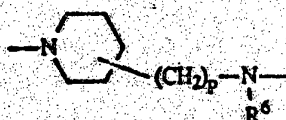
arba

R¹ ir R² kartu gali sudaryti divalentį -(CH₂)_n- arba -CH=CH- radikalą, kur n yra 2, 3 arba 4, arba R³ gali būti laisva jungtis, o R¹ ir R² kartu gali sudaryti radikalą =CH-CH=CH-,

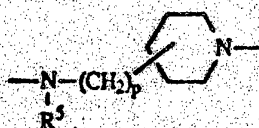
R^4 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas,
 Alk^1 yra divalentis, C_{1-3} alkandiilo radikalas,
 A yra divalentis radikalas, turintis formulę



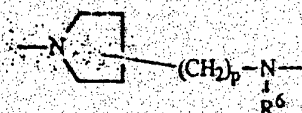
(a),



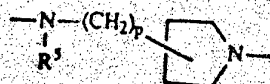
(b),



(c),



(d),



(e);

(e);

kur kiekvienas R^5 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas,
kiekvienas R^6 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas,
 Alk^2 yra C_{2-6} alkandiilas arba C_{5-7} cikloalkandiilas,
o p yra 0, 1 arba 2;

su sąlyga, kad jei A yra kitoks divalentis
radikalas, negu $\text{---N---Alk}^2\text{---N---}$, tada R yra ne



hidroksilas, o [2-[2,3-dihidro-1, 4-benzodioksin-
2-il)amino] etilguanidinas neapimamas.

I formule aprašomi junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3
arba R^6 yra vandenilis, gali egzistuoti ir
tautomerinėse formose. Nors šios formos minėtoje
formulėje nėra akivaizdžiai parodytos, jos vis
tiek patenka į šį išradimą.

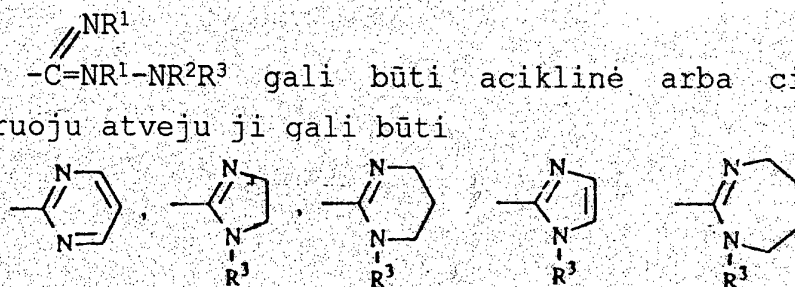
- Čia pateiktuose apibrėžimuose halogenas reiškia fluoro, chloro, bromo ar jodo radikala, C_{1-4} alkilas reiškia tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilio radikala, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, pavyzdžiui
- 5 metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo ar panašų radikala, C_{1-6} alkilas reiškia C_{1-6} alkilo radikala arba aukštesnius homologus, turinčius 5-6 anglies atomus, pavyzdžiui pentilą, heksilą, 1-metilbutilą ar panašius, C_{1-3} alkandiilas
- 10 reiškia divalentį tiesios arba šakotos grandinės sotų angliavandenilio radikala, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, pavyzdžiui metandiilą, 1,2-etandiilą, 1,3-propandiilą, metil-1,2-etandiilą ar panašų radikala, C_{2-6} alkandiilas reiškia divalentį tiesios ar šakotos
- 15 grandinės angliavandenilio radikala, turinti nuo 2 iki 6 anglies atomų, pavyzdžiui 1,2-etandiilą, 1,3-propandiilą, 1,4-butandiilą, 1,5-pentandiilą, 1,6-heksandiilą ar jų šakotus izomeras, C_{5-7} cikloalkandiilas reiškia divalentį sotų ciklinį angliavandenilio
- 20 radikala, pavyzdžiui, 1,3-ciklopentandiilą, 1,4-cikloheksandiilą, 1,4-cikloheptandiilą, 1,3-cikloheptandiilą ar panašų.

- Farmacijai tinkamos druskos reiškia terapiškai aktyvias
- 25 netoksines druskas, kurios I formulę turintys junginiai gali sudaryti su rūgštimis. Druskas galima gauti, paveikus bazę atitinkama rūgštimi, tarkim neorganine rūgštimi, pavyzdžiui, halogeno vandenilio rūgštimis - chloro vandenilio, bromo vandenilio ir t. t., sieros
- 30 rūgštimi, azoto rūgštimi ir pan., arba organine rūgštimi, pavyzdžiui, acto, propanoine, hidroksiacto, 2-hidroksipropanoine, 2-oksopropanoine, etandionine, propandionine, butandionine, (Z)-2-butandionine, (E)-2-butandionine, 2-hidroksibutandionine, 3,3-dihidro-
- 35 ksibutandionine, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksiline, metansulfonine, etansulfonine, benzolsulfonine, 4-metilbenzolsulfonine, cikloheksansulfaminine, 2-hi-

droksibenzoine, 4-amino-2-hidroksibenzoine ar panašia. Druska vėl gali būti paversta baze, paveikus ją šarmu.

- 5 Druskos terminas taip pat apima ir hidratų bei junginius, kuriuos I formule aprašomos medžiagos gali sudaryti su tirpikliais. Tokie junginiai yra, pavyzdžiui, hidratatai, alkoholiatai ir t. t.

- 10 Grupė $\text{C}=\text{NR}^1\text{-NR}^2\text{R}^3$ gali būti aciklinė arba ciklinė, pastaruoju atveju ji gali būti



- 15 kur R^3 konkrečiu atveju yra vandenilis.

Įdomūs yra I formule aprašomi junginiai, kuriuose Alk^1 yra CH_2

- 20 Be to įdomūs I formule aprašomi junginiai, kuriuose X yra CH_2 , o R yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-4} alkiloksi, hidroksi arba ciano radikalai.

- 25 Įdomūs ir I formule aprašomi junginiai, kuriuose X yra O, o R yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas.

Taip pat įdomūs ir I formule aprašomi junginiai, kuriuose X yra jungtis, o R yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas.

30

Be to įdomūs ir I formule aprašomi junginiai, kuriuose A yra (a) formule aprašomas radikalas, o Alk^2 yra C_{2-6} alkandiilas.

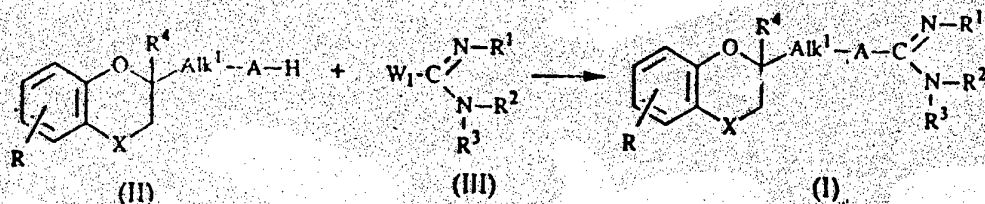
- 35 Taip pat įdomūs ir I formule aprašomi junginiai, kuriuose A yra (b) arba (c) formulėmis aprašomi

radikalai, o R^5 ir R^6 kiekvienas atskirai yra vandenilis arba metilas.

Prioritetiniai yra I formule aprašomi junginiai, kuriuose X yra CH_2 , R yra vandenilis, halogenas, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkiloksi, hidroksi arba ciano radikalai, o A yra (a) formule aprašomas radikalas, kuriame Alk^2 yra C_{2-6} alkandiilas.

Patys tinkamiausi yra N-[(3,4-dihidro-2H-2benzopiran-2-il)metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandiaminas, jo stereocheminis izomeras, ypač R-izomeras, ir farmacijai tinkama jo druska.

I formulę turintys junginiai gali būti gaunami, paveikus diamina, aprašomą II formule, kurioje A reiškia tą patį, kaip ir I formulėje, reagentu, turinčiu III formulę, kurioje R^1 , R^2 ir R^3 reiškia tą patį, kaip ir I formulėje, o W_1 yra reakcijoje atsipalaiduojanti grupė, pavyzdžiui, halogenas - chloras, bromas ar kitas, arba alkiloksi, tarkim metoksi, etoksi ar panašus radikalas, arba ariloksi, tarkim fenoksi, ariloksi ar panašus radikalas, arba alkiltio, tarkim metiltio, etiltio ar panašus radikalas, arba ariltio, tarkim benzoltio ar panašus radikalas.



30

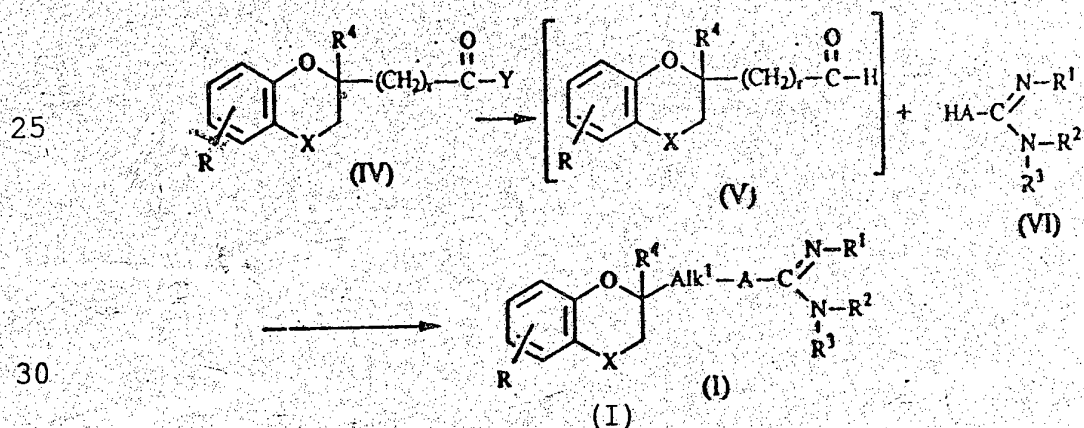
Ši reakcija vyksta, maišant II formulę turintį diamina su reagentu, aprašomu III formule, tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui metanolyje, etanolyje, propanolyje ar panašiam, arba halogenintame angliavandenilyje, pavyzdžiui dichlormetane, trichlormetane ar panašiam, arba eteryje, pavyzdžiui

35

1,1'- oksibisetane, 2,2'-oksibispropane, tetrahydrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba aromatiniam angliavandenilyje, pavyzdžiui, benzole, metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam. Reakcijos metu susidarančiai rūgščiai neutralizuoti pasirinktinai galima pridėti bazės, tarkim šarminio metalo karbonato, pavyzdžiui natrio karbonato, kalio karbonato ar panašaus, arba šarminio metalo hidrokarbonato, pavyzdžiui natrio hidrokarbonato, kalio hidrokarbonato ar panašaus, arba tinkamos organinės bazės, pavyzdžiui N,N-dietiletanamino, piridino, N-(1-metiletil)-2-propanamino ar panašios.

Aukštesnė temperatūra gali padidinti reakcijos greitį. Reakcija geriausiai vyksta virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu.

I formulę turinčius junginius taip pat galima gauti iš amino, turinčio VI formulę, darinio redukcinio N-alkilinimo būdu su tinkamu aldehidu, aprašomu V formule, kurioje r yra 0, 1 arba 2, o $(CH_2)_r$ radikalas gali būti šakotas alkandiilo radikalas.



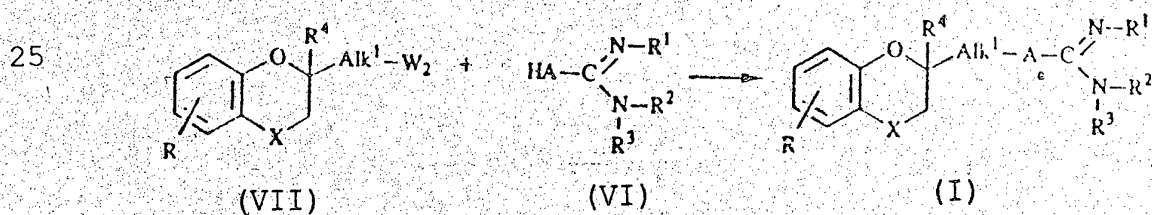
Ši reakcija vyksta, maišant reaguojančias medžiagas tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui metanolyje, etanolyje, propanolyje ar panašiam, arba eteriulyje, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane, tetrahydrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba aromatiniam tirpiklyje, pavyzdžiui, benzole, metilbenzole,

dimetilbenzole ar panašiam. Reakcijos metu susidar-
rančiam vandeniui pašalinti gali būti naudojamas
vandens separatorius. Susidaręs iminas po to gali būti
redukuojamas katalitinio hidrogeninimo būdu su tinkamu
5 katalizatoriumi, pavyzdžiui, paladžiu ant anglies,
paladžiu ant bario sulfato, platina ant anglies, Raney-
Nickel ar panašiu katalizatoriumi tinkamame tirpiklyje,
tarkim alkoholyje, pavyzdžiui metanolyje, etanolyje ar
panašiam, arba eteryje, pavyzdžiui tetrahidrofurane,
10 1,4-dioksane ar panašiam, arba karboksiliniame
eteryje, pavyzdžiui etilo acetate, butilo acetate ar
panašiam, arba karboksilinėje rūgštyje, pavyzdžiui
acto rūgštyje, propioninėje ar panašioje rūgštyje.
Reakciją galima atlikti aukštesnėje temperatūroje ir
15 padidintame slėgyje.

V formule aprašomą aldehydą galima gauti, redukuojant
acilo darinį, turintį IV formulę, kurioje r reiškia tą
patį, kaip ir apibrėžta anksčiau, o Y yra halogeno.
20 pavyzdžiui, chloro, bromo radikalas. Acilo hadilą
galima gauti, reaguojant rūgščiai, aprašomai IV
formule, kurioje, $Y=OH$, su halogenintu reagentu, tarkim
tionilo chloridu, fosforo trichloridu, fosforo tribro-
midu, oksalichloridu ar panašiu tinkamame tirpiklyje,
25 tarkim halogenintame angliavandenilyje, pavyzdžiui
dichlormetane, trichlormetane ar panašiam, arba
aromatiniame angliavandenilyje, pavyzdžiui benzole,
metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam, arba
eteryje, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane, tetrahidro-
30 furane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba dipoliariame
aprotiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, N,N -dimetilforma-
mide, N,N -dimetilacetamide ar panašiam. Maišymas ir
didesnė temperatūra gali padidinti reakcijos greitį.
Šią IV formule aprašomo alkilhalido redukciją galima
35 atlikti katalitinio hidrogeginimo būdu su tokiais
katalizatoriais, kaip paladis ant anglies, paladis ant
bario sulfato, platina ant anglies ir panašiais,

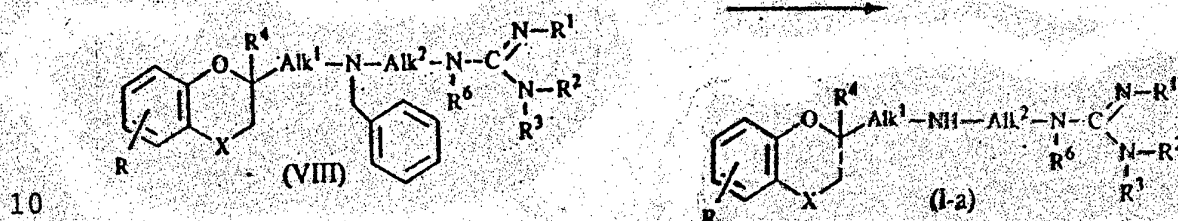
tinkamame tirpiklyje, tarkim eteriye, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, geriausiai pridėjus dipoliarinio aprotinio tirpiklio, pavyzdžiui, N,N-dimetil-formamido, N,N-dimetilacetamido ar panašaus. Galima pridėti ir katalizatoriaus nuodų, pavyzdžiui, tiofeno, chinolinisieros ar pan.

I formule aprašomus junginius taip pat galima gauti N-alkilinant VI formulę turintį aminą junginiu, turinčiu VII formulę, kurioje W_2 yra reakcijoje atsiskirianti grupė, tarkim halogeno, pavyzdžiui chloro, bromo ar jodo radikalais, arba sulfoniloksi, pavyzdžiui, metilsulfoniloksi, benzolsulfoniloksi, metilbenzolsulfoniloksi ar panašus radikalas, tinkamame tirpiklyje, tarkim ketone, pavyzdžiui, 2-propanone, 2-butanone ar panašiam, arba eteriye, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba aromatiniam angliavandenilyje, pavydžiui benzole, metilbenzole ar panašiam, arba dipoliariniam aprotiniam tirpiklyje, pavydžiui N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, dimetilsulfokside ar panašiam.



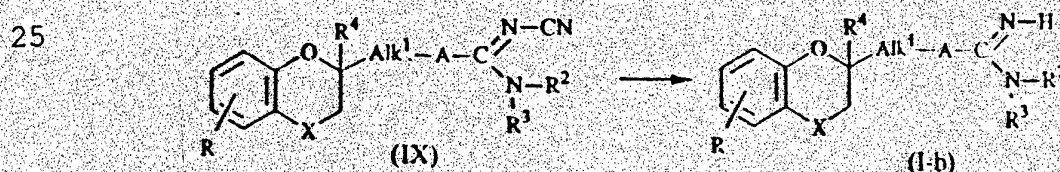
Maišymas ir kaitinimas gali padidinti reakcijos greitį. Reakcijos metu susidarančiai rūgščiai neutralizuoti galima pridėti tinkamos bazės, tarkim šarminio metalo karbonato, pavyzdžiui natrio karbonato, arba šarminio metalo hidrokarbonato, pavyzdžiui natrio hidrokarbonato, kalio hidrokarbonato ar panašaus, arba atitinkamos organinės bazės pavyzdžiui trietilamino, piridino ar panašios.

Junginius, aprašomus I formule, kurioje A yra dvivalentis radikalas, turintis formulę (a), o R⁵ yra vandenilis (tokius junginius apibrėžia formulė I-a), galima gauti, atskėlus benzolą nuo VIII formulę turinčių junginių.



Ši benzolo atskėlimą galima atlikti žinomais būdais, pavyzdžiui, katalitiniu hidrinimu, naudojant tinkamą katalizatorių, pavyzdžiui platina ant anglies, paladi ant anglies. tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui metanolyje, etanolyje, 2-propanolyje ar panašiam, arba eteryje, pavyzdžiui, 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane, 2,2'-oksibispropane ar panašiam. Galima pakelti temperatūrą ar padidinti slėgį.

20 Junginius, turinčius I formulę, kurioje R¹ yra vandenilis (šiuos junginius apibrėžia formulė I-b), galima gauti hidrolizuojant tarpinius cianoguanidinus, aprašomus IX formule.



Šią hidrolizę galima atlikti, maišant tarpinį cianoguanidiną, aprašomą IX formule, su rūgštimi, tarkim, mineraline rūgštimi, pavyzdžiui druskos rūgštimi, bromo vandenilio rūgštimi, sieros ar panašia rūgštimi, arba organine rūgštimi, pavyzdžiui acto rūgštimi, skruzdžių ar panašia rūgštimi, pasirinktinai pridėjus tinkamo tirpiklio, tarkim alkoholio, pavyzdžiui metanolio, etanolio, propanolio ar panašaus,

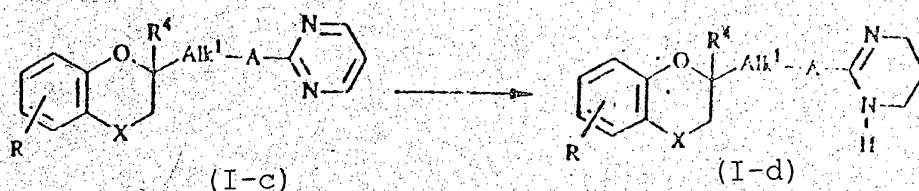
arba eterio, pavyzdžiui, 1,1'-oksibisetano, 2,2'-oksibispropano, tetrahidrofurano, 1,4-dioksano ar panašaus.

- 5 I formule aprašomi gali būti transformuojami iš vieno į kitą, transformuojant funkcines grupes.

Pavyzdžiui, junginiai, turintys I formulę, kurioje

- 10
$$\begin{array}{c} \text{N-R}^1 \\ || \\ -\text{C-NR}^2\text{R}^3 \end{array}$$
 grupė atstovauja piridinilo grupei (tokius junginius apibrėžia I-c formulė), gali būti transformuojami į tetrahidroanalogus (I-d) žinomu katalitinio hidrinimo būdu.

15



- 20 Įdomu pažymėti, kad šią redukciją galima atlikti kartu su benzolo atskėlimu, kuris yra aprašytas, kalbant apie I-a formulę turinčių junginių sintezę.

- 25 Junginiai, kuriuose R yra alkiloksi radikalas, gali būti transformuoti į junginius, kuriuose R yra hidroksi radikalas, paveikus alkiloksi junginį tinkamu rūgštinio reagentu, tarkim halogeno vandenilio rūgštimi, pavyzdžiui druskos rūgštimi, bromo vandenilio rūgštimi, boro tribromidu ar pan.

- 30 Junginiai, kuriuose R⁵ ar R⁶ yra vandenilis, gali būti transformuoti į junginius, kuriuose ir R⁵, ir R⁶ yra C₁₋₄alkilas, žinomu N-alkilinimo būdu.

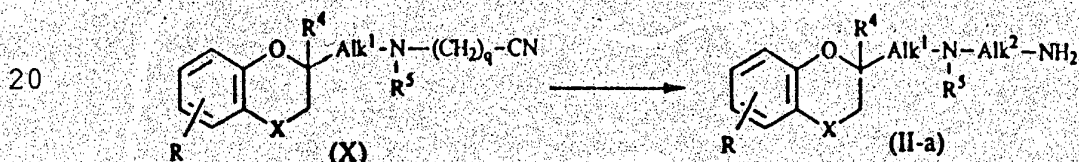
- 35 Kai kurios čia minimos tarpinės ir pradinės medžiagos yra žinomi junginiai, kuriuos galima gauti žinomais šių ar panašių junginių sintezės metodais, kai kurie

tarpiniai junginiai yra nauji. Keletas jų gavimo metodu toliau bus aprašyti smulkiau.

Tarpiniai junginiai, turintys II formulę, kurioje A yra radikalas, aprašomas formule (a), o R^6 yra vandenilis

(šiuos junginius apibrėžia II-a formulė), gali būti gaunami, redukuojant nitrilą, aprašomą X formule, kurioje q yra nuo 1 iki 5, žinomose redukcijos sąlygose. Šią redukciją galima atlikti, pavyzdžiui, katalitinio hidrinimo būdu, naudojant tinkamą katalizatorių, pavyzdžiui, Raney-nickel, paladij ant anglies, paladij ant bario sulfato ar panašų, tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui, metanolyje, etanolyje, propanolyje ar panašiam, arba eteryje, pavyzdžiui, 2,2'-oksibispropane, tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba tirpiklių mišinyje.

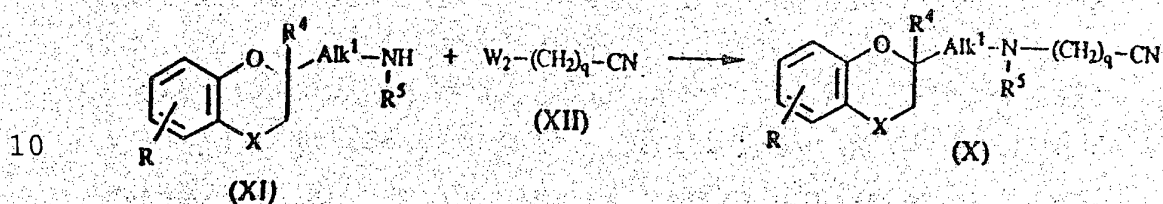
Redukcija geriausiai vyksta, esant amoniako. Galima padidinti temperatūrą ar slėgį.



Šią redukciją taip pat galima atlikti, maišant nitrilą su redukuojančiu reagentu, pavyzdžiui ličio^o aliuminio hidridu, boranu ar panašiu tinkamame tirpiklyje, tarkim eteryje, pavyzdžiui 2,2'-oksibispropane, tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam, arba angliavandeniulyje, pavyzdžiui pentane, heksane ar panašiam, arba aromatiniam tirpiklyje, pavyzdžiui benzole, metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam. Kad reakcija vyktų greičiau, galima pakelti temperatūrą.

X formule aprašomi tarpiniai junginiai gali būti gauti, veikiant XI formulę turinčius aminus reagentu, aprašomu XII formule, kurioje W_2 reiškia anksčiau apibrėžtą radikalą, tinkamame tirpiklyje, tarkim dipoliariniam aprotiniam tirpiklyje, pavyzdžiui N,N-dimetilforma-

mide, dimetilsulfoksido, acetonitrile ar panašiamė,
 arba aromatiniamė tirpiklyje, pavyzdžiui benzole,
 metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiamė, arba ketone,
 pavyzdžiui 2-propane, 4-metil-2-pentanone ar panašiamė,
 arba eteryje, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane,
 tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiamė.



Reakcijos metu susidarančiai rūgščiai neutralizuoti
 galima pridėti bazės, tarkim šarminio arba žemės
 šarminio metalo karbonato arba hidrokarbonato,
 pavyzdžiui natrio karbonato, natrio hidrokarbonato,
 15 kalio karbonato kalio hidrokarbonato ar panašaus, arba
 tinkamos organinės bazės, pavyzdžiui, N,N-dietil-
 etanamino, N,N-di(1-metiletil)etanamino, piridino ar
 panašios. Maišymas ir kaitinimas gali padidinti
 reakcijos greitį.

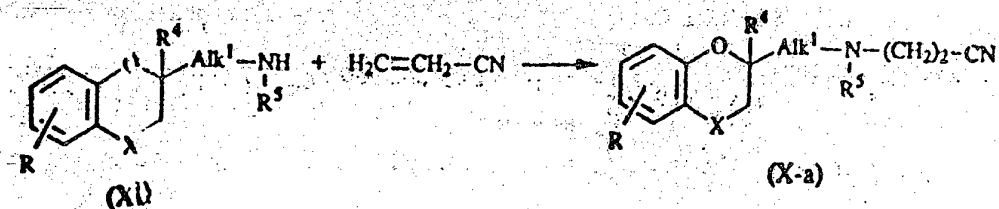
20

XI formule aprašomą aminą galima apsaugoti benzilaminu,
 Po to, vėlesnėse sintezės stadijose šią apsauginę grupę
 galima pašalinti.

25

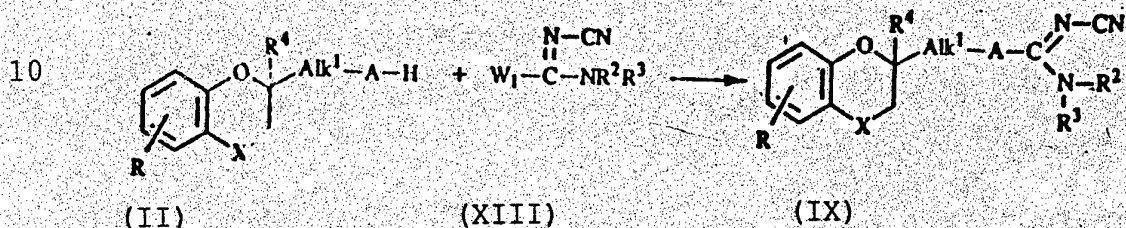
X formule, kurioje q=2, aprašomus tarpinius junginius
 (šiuos junginius apibrėžia X-a formulė) galima gauti ir
 kitu būdu, skirtingu nuo anksčiau aprašyto alkilinio-
 XI formule aprašomas aminos maišomas su 2-propennitrilu
 tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui
 30 metanolyje, etanolyje, propanolyje ar panašiamė, arba
 eteryje, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane,
 tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiamė.

35



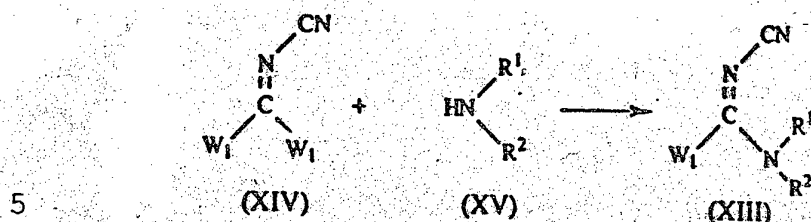
Kaitinimas gali padidinti reakcijos greitį. Geriausiai mišinį kaitinti maišant virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu.

- 5 XI formule aprašomus junginius galima gauti, veikiant II formulę turinčius tarpinius junginius reagentu, turinčiu XIII formulę, kurioje W_1 yra anksčiau apibūdėta reakcijoje atskylanti grupė.



- Šią reakciją galima atlikti, maišant reaguojančias medžiagas tinkamame tirpiklyje, tarkim alkoholyje, pavyzdžiui metanolyje, etanolyje ar panašiam, arba halogenintame angliavandenilyje, pavyzdžiui dichlormetane, trichlormetane ar panašiam, arba aromatiniam tirpiklyje, pavyzdžiui benzole, metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam, arba dipoliariniam aprotiniam tirpiklyje, pavyzdžiui N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide ar panašiam. Reakcijos metu susidarančiai rūgščiai neutralizuoti galima pridėti bazės, tarkim šarminio metalo karbonato, pavyzdžiui natrio karbonato, kalio karbonato ar panašaus, arba šarminio metalo hidrokarbonato, pavyzdžiui natrio hidrokarbonato, kalio hidrokarbonato ar panašaus, arba tinkamos organinės bazės, pavyzdžiui N,N-dietiletanamino, piridino, N-(1-metiletil)-2-propanamino ar panašios. Reakciją geriausiai atlikti kambario temperatūroje.
- 30

- XIII formulę turinčius tarpinius junginius galima gauti, veikiant cianamidą, aprašomą XIV formule, kurioje W_1 apibūdėtas anksčiau aminu, turinčiu XV formulę.
- 35



Ši reakcija atliekama, maišant reaguojančias medžiagas jų atžvilgiu inertiniame tirpiklyje, tarkim halogenintame angliavandenilyje, pavyzdžiui dichlormetane, trichlormetane ar panašiam, arba aromatiniam tirpiklyje, pavyzdžiui benzole, metilbenzole ar panašiam, arba eteryje, pavyzdžiui 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ar panašiam. Reakcijos metu susidariusiai rūgščiai neutralizuoti galima pridėti bazės. Tinkamos bazės yra šarminių ir žemės šarminių metalų karbonatai ir hidrokarbonatai, pavyzdžiui natrio karbonatas, natrio hidrokarbonatas, kalio karbonatas ir panašūs. Temperatūros pakėlimas padidina reakcijos greitį.

Šiame išradime aprašomų junginių švarias stereochemines izomerines formas galima gauti žinomais metodais. Diastereoizomerai gali būti atskirti fiziniais metodais, tarkim selektyvia kristalizacija arba chromatografiniais būdais, pavyzdžiui skysčių chromatografija, o enantiomerai gali būti atskirti vienas nuo kito selektyvios jų diastereomerų druskų kristalizacijos su optiškai aktyviomis rūgštimis būdu.

Švarias stereochemines izomerines formas taip pat galima gauti iš švarių pradinių medžiagų stereocheminių izomerinių formų, jei reakcija vyksta stereospecifiškai. Norint gauti tam tikrą stereoizomerą, geriausiai jį sintezuoti stereospecifiniu metodu. Šiam tikslui geriausiai naudoti enantiomeriškai švarias pradines medžiagas. Savaime suprantama, kad šis

išradimas apima I formule aprašomų junginių stereochemines izomerines formas.

5 I formule aprašomi junginiai, jų farmacijai tinkamos druskos ir stereocheminės izomerinės formos turi idomių farmakologinių savybių - jos pasižymi agonistiniu aktyvumu, panašiu į 5HT₁ aktyvumą. Šiame išradime aprašomi junginiai pasižymi stipriu ir selektyviu
10 vazokonstrikciniu aktyvumu. Jie gali būti naudojami vazodilatacijos sukeliamoms ligoms gydyti. Šie junginiai naudingi, gydant su galvos skausmais susijusias ligas, pavyzdžiui migreną ar kraujagyslių sutrikimų sukeliamus galvos skausmus. Be to šie
15 junginiai gali būti naudingi, gydant venų nepakankumą ir ligas, susijusias su hipotenzija.

I formule aprašomų junginių vazokonstriktinį aktyvumą galima nustatyti ir vitro bandymu, aprašytu straipsnyje
20 "Instantaneous changes of alpha-adrenoreceptor affinity caused by moderate cooling in canine cutaneous veins" (American Journal of Physiology, 234(4), H330-h337, 1978), arba bandymu, aprašytu farmakologijos pavyzdyje, kuriame šio išradimo junginių veikimas, panašus į
25 seratonino veikimą, buvo išbandytas su kiaulių pamatinėmis (bazilarinėmis) arterijomis.

Kadangi šie junginiai pasižymi naudingomis farmakologinėmis savybėmis, iš jų gali būti gaminami
30 farmaciniai preparatai gydymo tikslams.

Norint pagaminti farmacinį preparatą pagal šį išradimą, kaip aktyvus komponentas imamas pakankamas atitinkamo
35 junginio kiekis bazės arba druskos formoje ir sumaišomas nustatytu santykiu su farmacijai tinkamu užpildu, kurio forma gali būti labai įvairi, priklausomai nuo gaminamo preparato formos. Šie farmaciniai preparatai pagal pageidavimą gali būti

gaminami atskiromis dozėmis, tinkamomis naudoti peroraliai, rektaliai ar perkuntaniškai, arba skirti parentarinėms injekcijoms. Pavyzdžiui, preparatui oraliniam priėmimui vienkartinių dozių formoje gali būti naudojama bet kokia farmacinė terpė, tarkim vanduo, glikolis, aliejus, alkoholis ir t. t., skystam preparatui oraliniam priėmimui - suspensijos, sirupai, eleksyrai ir tirpalai, preparatams miltelių, kapsulių, piliulių ir tablečių formoje gali būti naudojamas krakmolas, cukrus, kaolinas, tepalai, rišikliai, disintegracijos agentai ir pan. Kadangi tabletės ir kapsulės paprasta naudoti, jos yra patogiausia vienkartinio dozavimo vaistų forma. Savaime suprantama, kad šiuo atveju naudojami kieti farmaciniai užpildai.

Parenteralinių preparatų užpildas dažniausiai būna sterilus vanduo, nors naudojami ir kiti komponentai, kurie, tarkim, didina tirpumą. Tirpalų injekcijoms užpildas gali būti, pavyzdžiui, druskos tirpalas, gliukozės tirpalas, arba druskos ir gliukozės tirpalų mišinys. Galima gaminti ir suspensijas injekcijoms. Šiuo atveju naudojami atitinkami skysti užpildai ir emulgatoriai. Perkutaninių preparatų sudėtyje dažniausiai būna skverbimasi ir/arba šlapinimą skatinantis agentas, paprastai komponuojamas su kitais priedais, kurie neturi diletuojančios įtakos odai. Šie komponentai palengvina vaistų veikimą per odą ir yra naudingi, ruošiant norimos sudėties preparatus. Tokius preparatus galima naudoti įvairiais būdais, pavyzdžiui kaip ant odos dedamus lapus, tepalus ir pan. Minėtus farmacinius preparatus labai patogų gaminti vienkartinių dozių formoje, kad juos būtų paprasta naudoti ir dozuoti. Vienkartinės dozės terminas šiame išradime reiškia vienkartiniam naudojimui tinkamą diskretišką masę, kurioje kartu su tinkamu užpildu yra apibrėžtas aktyvios medžiagos kiekis, reikalingas pasiekti norimam terapiniam efektui. Tokių vienkartinių dozių pavyzdžiai yra tabletės (įskaitant apvalkale

esančias tabletes), kapsulės, piliulės, tirpalai ir suspensijos injekcijoms, arbatinio šaukštelio, valgomo šaukšto dydžio dozės bei tokių dozių rinkiniai.

- 5 Šis išradimas taip pat siejamas su šiltakraujų gyvūnų, sergančių vazodilatacijos sukeliomomis ligomis, gydymu, duodant jiems reikiamą kiekį I formule aprašomo junginio, jo farmacijai tinkamos druskos arba jo stereoizomerinės formos. Gydymo reikaluose patyrę
- 10 specialistai gali lengvai nustatyti reikiamą kiekį pagal toliau aprašomų bandymų rezultatus. Apskritai, šis kiekis svyruoja nuo 0,01 mg/kg iki 20 mg/kg kūno svorio, o dažniausiai nuo 0,1 iki 5 mg/kg kūno svorio. Reikiamą dienos dozę galima duoti mažesnėmis subdozėmis
- 15 per kelis kartus. Šios subdozės gali būti gaminamos kaip vienkartinės dozės, turinčios, tarkim, nuo 1 iki 1000 mg aktyvaus komponento, o dažniausiai nuo 5 iki 200 mg aktyvaus komponento.
- 20 Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja išradimo turinį, tačiau išradimas jais neapsiriboja.

Eksperimentinė dalis

- 25 Tarpinių junginių gavimas

1 pavyzdys

- 30 a) Į maišomą ir atšaldytą (0°C) 32,8 g 3,4-dihidro-2H-1benzopiran-2-metanolio tirpalą 71 ml piridino ir 135 ml benzolo mišinyje sulašintas 41,9 g 4-metil-benzolsulfonilchlorido tirpalas 72,5 ml benzolo. Po to mišinys maišytas dar 25 valandas. Tada mišinys perplautas 10% druskos rūgšties tirpalu, vandeniui ir
- 35 10% natrio karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Liekana išgryninta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis,

CHCl₃, 100%). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta ir gauta 28,3 g kieto, 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol-4-metilbenzolsulfonato (esterio), lydymosi temperatūra (l.t.) 59,4°C (1 tarpinis junginys).

5

Analogišku būdu gauta:

6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol-4-metilbenzolsulfonatas (esteris) (2 tarpinis junginys).

10

b) 7,7 g 1 tarpinio junginio, 5,3 g benzolmetanamino, 5 g natrio karbonato ir 250 ml 4-metil-2-pentanono mišinys maišytas su grižtamu šaldytuvu 48 valandas, naudojant vandens separatorių. Reakcijos mišinys atšaldytas ir perplautas vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta, nufiltruota ir išgarinta. Liekana išgryninta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis, CHCl₃/CH₃OH 90:10). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana pervesta į etandionato druską etanolyje. Druska nufiltruota ir suspenduota 2-propanone. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas. Gauta 1,16 g (19,5%) 3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanamino etandioato (1:1) (3 tarpinis junginys).

25

Analogišku būdu gauta:

2,3-dihidro-N-(fenilmetil)-1,4-benzodioksin-2-metanaminas (4 tarpinis junginys).

30

2 pavyzdys

Paraiškoje Europos patentui EP 145 067 aprašyta (+)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-karboksilinės rūgšties (5 tarpinis junginys) sintezė.

35

a) Į maišomą bei kaitinamą (+80°C) 49, 05 g 5 tarpinio junginio ir 244 ml metilbenzolo mišinį per 85 minutes sulašinta 54 ml tionilo chlorido. Po to mišinys dar maišytas 2 valandas 80°C temperatūroje. Tada mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros ir išgarintas. Sausa liekana sumaišyta su metilbenzolu ir tirpiklis vėl išgarintas. Gauta 60,4 g (100%) (+)-(S)-6fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-karbonilo chlorido (6 tarpinis junginys) liekanos.

10

b) 46,9 g 6 tarpinio junginio, 60 ml N,N-dimetilacetamido ir 350 ml 2,2'-oksibispropano mišinys hydrogenintas su 3 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%) ir 5 ml tiofeno tirpalo 4% metanolyje. Po to kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išpiltas į 25 g benzolmetanamino, 20 g kalio acetato ir 300 ml metanolio mišinį. Mišinys vėl hydrogenintas su 3 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%) ir 3 ml tiofeno tirpalo 4% metanolyje. Po to kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Liekana išpilta į vandenį ir pašarminta 50% NaOH. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu, ekstraktas išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Liekana išgryninta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana pervesta į hidrochlorido druską 2-propanone, pridėjus HCl prisotinto 2-propanolio. Druska nufiltruota ir išdžiovinta. Gauta 46,9 g (69,3%) (+)-6-fluoro-3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanamino hidrochlorido; lyd. t. 210,7°C, $[\alpha]_D^{20} = +92,63^\circ$ (koncentracija 0,1% metanolyje) (7 tarpinis junginys).

35

Analogišku būdu gauta:

(S)-3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (8 tarpinis junginys);

5

(-)-(R)-6-fluoro-3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanamino hidrochloridas; lyd. t. 210,4 °C, $[\alpha]_D^{20} = -79,47^\circ$ (koncentracija 0,1% metanolyje) (9 tarpinis junginys);

10

(R)-3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (10 tarpinis junginys);

15

(+)-3,4-dihidro-2-metil-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (11 tarpinis junginys).

20

c) 28 g 10 tarpinio junginio ir 300 ml metanolio mišinys hidrogenintas su 2 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%). Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Gauta 18,2 g (100%) (-)-(R)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanamino liekana (12 tarpinis junginys).

25

Analogišku būdu gauta:

2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-2-metanaminas (13 tarpinis junginys)

30

(S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (14 tarpinis junginys);

(±)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (15 tarpinis junginys);

35

(±)-3,4-dihidro-6-metoksi-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (16 tarpinis junginys);

(±)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanaminas (17 tarpinis junginys).

3 pavyzdys

5

a) 34 g etilo 4-okso-1-piperidenkarboksilato, 20 g 2-pirimidinamino, 8 lašų acto rūgšties ir 103,5 ml metilbenzolo mišinys maišytas 26 valandas su grįžtamu šaldytuvu, naudojant vandens separatorių. Reakcijos mišinys išgarintas ir gauta 50 g etilo 4-(2-pirimidinilimino)-1-piperidenkarboksilato liekana (18 tarpinis junginys).

15

b) Į maišomą ir šaldomą 50 g 18 tarpinio junginio ir 76 ml metanolio mišinį porcijomis pridėta 7,5 g natrio tetrahydroborato (temperatūra 5-10°C). Po to mišinys dar maišytas 45 min. kambario temperatūroje ir 3 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldytas reakcijos mišinys išpiltas į vandenį ir du kartus ekstrahuotas benzolu. Sujungti ekstraktai perplauti vandeniu, išdžiovinti, nufiltruoti ir išgarinti. Liekana solidifikuota 2,2'-oksibispropano ir 2-propanono mišinyje. Produktas nufiltruotas ir perkristalizuotas iš benzolo. Gauta 7 g etilo 4-(2-pirimidinilamino)-1-piperidinkarboksilato (19 tarpinis junginys).

25

c) 7 g 17 tarpinio junginio ir 80,5 ml 48% bromo vandenilio rūgšties tirpalo mišinys maišytas 2 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana supilta į vandenį. Gautas mišinys pašarmintas natrio hidroksido tirpalu, šaldant ledo vonioje. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu, ekstraktas išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Liekana sumaišyta su 2,2'-oksibispropanu. Produktas nufiltruotas ir pervestas į hidrochlorido druską 2-propanolyje. Druska nufiltruota ir perkristalinta iš

35

etanolio. Gauta 2 g N-(4-piperidinil)-2-pirimidinamino dihidrochlorido hemihidrato; lyd. t. 268,5°C (tarpinis junginys).

5 4 pavyzdys

a) 3 ml N,N,N-trimetilbenzolmetanamino hidroksido sulašinti į maišomą 60 g (±)-3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanamino ir 350 ml propennitrilo mišinį. Mišinys maišytas 4 paras virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu, po to atšaldytas ir išpiltas į 1,1'-oksibisetaną. Gautas mišinys perfiltruotas per diatominę žemę, o filtratas išgarintas. Gauta 21 g (28,6%) (±)-3-[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] - (fenilmetil)amino]propan-15 nitrilo liekanos (21 tarpinis junginys).

b) 21 g 21 tarpinio junginio ir 250 ml metanolio mišinys hydrogenintas su 5 g Raney Nickel katalizatoriaus. Po to, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo absorbuotas, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Gauta 20 g (94%) (±)-N[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)-N-(fenilmetil)-1,3-amino]propandiamino liekanos (22 tarpinis junginys).

25 c) 10 g 22 tarpinio junginio, 4,2 g 2-chlorpirimidino, 6 g natrio karbonato ir 100 ml etanolio mišinys maišytas kaitinant 18 val. Reakcijos mišinys atšaldytas, o tirpiklis išgarintas. Tada liekana sumaišyta su vandeniu, o produktas ekstrahuotas 1,1'-oksibisetanu. Ekstraktas išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Gauta 11 g (88,5%) (±)-N[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-N-(fenilmetil)-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propandiamino liekanos (23 tarpinis junginys).

Analogišku būdu gauta:

- 5 (±)-N-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-N'-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-(fenilmetil)-1,3-propan-diamino dihidrochloridas (24 tarpinis junginys).

5 pavyzdys

- 10 a) Į maišomą 6 g difenilo cianokarbonimidato tirpalą 50 ml dichlormetano kambario temperatūroje porcijomis pridėta 2,1 g piperidino. Po to mišinys maišytas 30 min. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana perkristalinta iš 2,2'-oksibispropano. Kristalai nufiltruoti ir išdžiovinti.
- 15 Gauta 4,6 g (80,7%) [fenoksi(1-piperidinil) metilen] cianamido; lyd. t. 85,7°C (25 tarpinis junginys).

Analogišku būdu gauta:

- 20 0-fenil]-N-ciano-N,N-dimetilkarbamimidatas (26 tarpinis junginys);

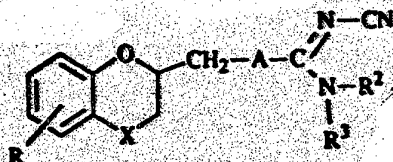
- 25 b) 4,0 g (±)-N-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-1,3-propandiamino, 4,2 g 25 tarpinio junginio ir 100 ml metanolio mišinys maišytas 3 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana ištirpinta dichlormetane, Gautas tirpalas perplautas vandeniniu 15% Na₂CO₃ tirpalu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas.
- 30 Liekana du kartus išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). Pageidaujamos frakcijos eluatas išgarintas, o liekana pervesta į etandioato druską (1:1) 2-propane. Druska nufiltruota ir perkristalinta iš metanolio.

35

Kristalai nufiltruoti ir išdžiovinti. Gauta 1,02 g (12,7%) (±)-N'-ciano-N-[3-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopi-

ran-2-il)metil] amino[propil] -1-piperidinkarboksimid-
amino etandioato (1:1); lyd. t. 176,0°C (27 tarpinis
junginys).

5 Analogišku būdu gauta:



10

Tarp. jun. Nr	R	X	A	-NR ² R ³	Fizikinės savybės
28	6-F	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-NH-CH ₂ -CH ₃	l.t. 117.8°C
29	H	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-NH-CH ₂ -CH ₃	l.t. 147.9°C/ etandioatas (1:1)
30	H	O	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-NH-CH ₂ -CH ₃	l.t. 138.3°C/ etandioatas (1:1)
31	H	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{---N---(CH}_2\text{)}_3\text{---NH---} \\ \\ \text{CH}_2\text{---} \end{array}$ 	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-
32	H	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-NH-CH ₂ -(CH ₃) ₂	l.t. 121.8°C
33	H	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	l.t. 154.6°C/ etandioatas (1:1)
34	H	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	-N-(CH ₃) ₂	l.t. 171.1°C/ etandioatas (1:1)
35	H	CH ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -NH-	-NH-CH ₃	l.t. 158.0°C/ HCl

l.t. - lydymosi temperatūra

6 pavyzdys

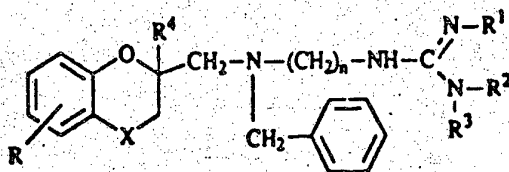
- 15 a) 12,5 g 3,4-dihidro-N-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-2-metanamino, 9 g 4-brombutannitrilo, 200 ml N,N-dimetilformamido ir 10 ml N,N-dietiletanamino mišinys

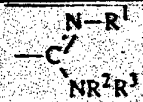
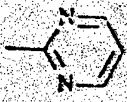
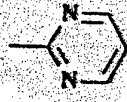
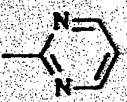
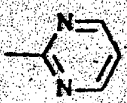
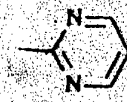
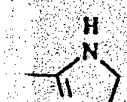
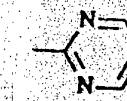
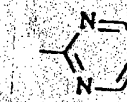
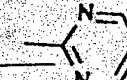
maišytas 72 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana atskirta tarp 1,1'-oksibisetano ir vandens. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Gauta 11 g (68,7%) ($\pm$)-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)me-til]-(fenilmetil)amino]butannitrilo (36 tarpinis junginys).

b) 11 g 36 tarpinio junginio ir 250 ml tetrahidrofurano mišinys hidrintas su 2 g Raney Nickel katalizatoriaus. Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Liekana atskirta tarp 1,1'-oksibisetano ir vandens. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Gauta 10 g (90,6%) ($\pm$)-N-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-N-(fenilmetil)-1,4-butandiamino (37 tarpinis junginys).

c) 10 g 37 tarpinio junginio, 5,4 g 2-chlorpirimidino, 8 g natrio karbonato ir 250 ml etanolio mišinys maišytas 18 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana atskirta tarp 1,1'-oksibisetano ir vandens. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Gauta 10,4 g ($\pm$)-N-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-N-(fenilmetil)-N'-(2-pirimidinil)-1,4-butandiamino (38 tarpinis junginys).

Analogišku būdu gauta:



Tarp. jung.Nr	R	X	R ⁴	n		Fizikinės savybės
39	H	CH ₂	H	2		(S)
40	6-F	CH ₂	H	2		[α] _D ²⁰ = -54.79° (c = 1% in CH ₃ OH) l.t. 155.9°C / (+)-(S) 2HCl. 1/2 H ₂ O
41	H	CH ₂	H	2		(R)
42	6-F	CH ₂	H	2		l.t. 173.8°C (-)-(R) 2HCl
43	H	O	H	2		
44	H	CH ₂	H	2		l.t. 175.6°C 2HCl. 1/2 H ₂ O
45	H	CH ₂	CH ₃	2		-
46	H	CH ₂	H	5		-
47	H	CH ₂	H	4		(R). HCl

l.t.- lydymosi temperatūra

7 pavyzdys

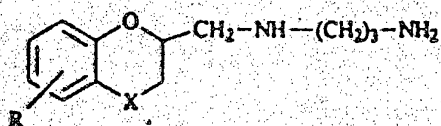
- 5 a) 18 g 12 tarpinio junginio, 60 g 2-propennitrilo ir 400 ml etanolio mišinys maišytas 4 val. su grįžtamu šaldytuvu virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana išdžiovinta. Gauta 20 g (84%) (-)-(R)-3-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]amino]propannitrilo (48 tarpinis junginys).
- 10

b) 20 g 48 tarpinio junginio ir 300 ml metanolio mišinys hydrogenintas su 5 g Raney Nickel katali-

zatoriaus. Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Gauta 21 g (100%) (-)-(R)-N-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-1,3-propan-diamino
5 liekanos (49 tarpinis junginys).

Analogišku būdu gauta:

10



Tarp. jung.Nr.	R	X
50	6-F	CH ₂
51	H	O
52	H	CH ₂
53	6-OCH ₃	CH ₂
54	H	CH ₂

8 pavyzdys

15

a) I kambario temperatūroje maišomą 38,6 g N,N-dibenzol-N'-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)-1,2-etandiamino, 1,2 g N,N-dimetil]-4-piridinamino ir 300 ml acetonitrilo mišinį sulašintas 24 g bis(1,1-dimetiletil)dikarbonato tirpalas 50 ml acetonitrilo. Po
20 3 val. maišymo mišinys išgarintas, o liekana atskiesta vandeniu. Produktas ekstrahuotas 1,1'-oksibisetanu, ekstraktas išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Gauta 50 g (100%) (±)-1,1-dimetiletilo [2-
25 [bis(fenilmetil)amino]etil] [(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] karbamato liekanos (55 tarpinis junginys).

b) 14,0 g 55 tarpinio junginio ir 150 ml metanolio
30 mišinys hydrogenintas su 2 g paladžio katalizatoriaus

- ant anglies (10%). Po, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo absorbuotas, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$. 95:5).
- 5 Pageidaujama eluato frakcija išgarinta. Gauta 1,22 g ($\pm$)-1,1-dimetiletilo (2-aminoetil)[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] karbamato (56 tarpinis junginys).
- 10 c) Į 7,0 g 56 tarpinio junginio ir 100 ml trichlormetano mišinį pridėta 3,3 g dimetilo cianokarbonimidoditionato. Po 48 val. maišymo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu reakcijos mišinys išgarintas. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1).
- 15 Pageidaujamos frakcijos eluatas išgarintas. Gauta 9,09 g (96,5%) ($\pm$)-1,1-dimetiletilo [2-[(cianimino)-(metiltio)metil] amino][3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] karbamato (57 tarpinis junginys).
- 20 d) Į 18 g 57 tarpinio junginio ir 150 ml etanolio mišinį pridėta vandeninio etanamino tirpalo (70%). Mišinys maišytas 16 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu, po to išgarintas, o liekana ištirpinta dichlormetane. Tirpalas perplautas vandeniu,
- 25 išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Norima eluato frakcija išgarinta, o liekana solidifikuota iš 2,2'-oksibispropano. Gauta 13,9g (77,2%) ($\pm$)-1,1-dimetiletilo [2-[(cianimino)-(etilamino)metil] amino] etil][3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] karbamato; lyd. t. 115,4°C (58 tarpinis junginys).
- 30
- 35 e) 6 g 58 tarpinio junginio, 20 ml HCl prisotinto 2-propanolio ir 200 ml metanolio mišinys maišytas 30 min. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Po to reakcijos mišinys išgarintas, o liekana perkristalinta

iš metanolio. Produktas nufiltruotas ir perplautas metanolio ir 2,2'-oksibispropanu. Gauta 4,3 g (73%) ($\pm$)-N-[[[2-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] amino] etil] amino] (etilamino)metilen] ureos dihidrochlorido; lyd. t. 200,2°C (59 tarpinis junginys).

B. Galutinių junginių gavimas

9 pavyzdys

10

7,4 g N¹-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-1,2-etandiamino, 4,1 g 2-chlorpirimidino, 4,2 g natrio karbonato ir 50,6 ml etanolio maišyta 4 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Po to reakcijos mišinys išgarintas, liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CHCl₃/CH₃OH 90:10). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana pervesta į hidrochloridą 2-propanolyje. Druska nufiltruota ir išdžiovinta vakuume. Gauta 4,4 g (33,3%) ($\pm$)-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,2-etandiamino dihidrochlorido hemihidrato; lyd. t. 192,7°C (1 junginys).

20

10 pavyzdys

25

8,5 g 3,4-dihidro-2H-benzopiran-2-karbonilo chlorido, 30 ml N,N-dimetilacetamido ir 100 ml 2,2'-oksibispropano mišinys hydrogenintas su 2 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%) ir 2 ml tiofeno tirpalo metanolyje (4%). Po to, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo absorbuotas, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas supiltas į 5 g ($\pm$)-N'-(2-pirimidinil)-1,2-propandiamino ir 150 ml metanolio mišinį. Gautas mišinys vėl hydrogenintas su 2 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%) ir 5 g kalio acetato. Po to, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo absorbuotas, katalizatorius nufiltruotas, o

30

35

filtratas išgarintas. Liekana ištirpinta 1,1'-oksibisetane, tirpalas perplautas vandeniniu NaOH tirpalu, nufiltruotas ir išgarintas. Liekana pervesta į etandioato druską (1:2) 2-propanone. Druska nufiltruota ir išdžiovinta vakuumė 60°C temperatūroje. Gauta 8,7 g (55,1%) ()-N¹-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] - N²-(2-pirimidinil)-1,2-propandiamino etandionato (1:2); lyd. t. 150,2°C (15 junginys).

10 11 pavyzdys

7,9 g 1 tarpinio junginio, 4,5 g N-(4-piperidinil)-2-pirimidinamino, 5,3 g natrio karbonato ir 100 ml 4-metil-2-pentanono mišinys maišytas parą virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana atskiesta vandeniu. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu, ekstraktas nufiltruotas, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CH₂Cl₂, 100%). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana perkristalinta iš acetonitrilo. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas. Gauta 28 g (98,8%) ()-N-[1-[3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-4-piperidinil]-2-pirimidinamino; lyd. t. 141,9°C (21 junginys).

25

12 pavyzdys

8,4 g (-)-(R)-N¹-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil-N-fenilmetil-N¹-(2-pirimidinil)-1,2-etandiamino ir 150 ml metanolio mišinys hidrogenintas su 2 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (10%). Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana perkristalinta iš 2,2'-oksibispropano. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas.

35

Gauta 3,5 g (55,1%) (-)-(R)-N-[(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] -N'-(2-pirimidinil)-1,2-etandiamino; lyd. t. 103,2°C, $[\alpha]_D^{20} = -76,58^\circ$ (koncentracija 1% metanolyje) (26 junginys).

5

13 pavyzdys

3,6 g (-)-(R)-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] -N'-(2-pirimidinil)-1,3-propandiamino dihidrochlorido hemihidrato, ištirpinto 150 ml metanolio, ir 20 ml HCl prisotinto 2-propanolio mišinys hydrogenintas su 1,5 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (2%). Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas.

15 Produktas perkristalintas iš acetonitrilo, nufiltruotas ir išdžiovintas, Gauta 2,7 g (74,0%) (-)-(R)-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] -N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandiamino dichlorido hemihidrato; lyd. t. 200,2°C, $[\alpha]_D^{20} = 60,97^\circ$

20 (koncentracija 1% metanolyje) (35 junginys).

14 pavyzdys

7,8 g N-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil-N-fenilmetil-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propandiamino, 200 ml metanolio ir 10 ml HCl prisotinto 2-propanolio hydrogeninta su 2 g paladžio katalizatoriaus ant anglies (5%). Po to, kai buvo absorbuotas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Liekana pervesta į dihidrochlorido druską 2-propanolyje, pridėjus druskos rūgštimi prisotinto 2-propanolio. Druska nufiltruota ir išdžiovinta. Gauta 2,9 g (38,0%) ($\pm$)-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] -N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandiamino dihidrochlorido; lyd. t. 227,0°C (53 junginys).

35

15 pavyzdys

- 6,9 g ($\pm$)- N-[(3,4-dihidro-6metoksi 2H-1-benzopiran-2-il)metil] -N'-(2-pirimidinil)-1,3-propandiamino tirpalas 50 ml^o dichlormetano sulašintas į 150 ml boro tribromido tirpalo dichlormetane (1 M) ir 250 mmol dichlormetano mišini, maišomą 0°C temperatūroje azoto atmosferoje. Po to reakcijos mišinys dar maišytas 2 val. kambario temperatūroje. Iškritę nuosėdos nufiltruotos ir sumaišytos su 150 g ledo, 42 g natrio chlorido ir 175ml NH₄OH. Po to pridėta dichlormetano, ir mišinys perfiltruotas per per diatominę žemę. Mišinio sluoksniai atskirti, ir vandens sluoksnis ekstrahuotas dichlormetanu. Organiniai sluoksniai sumaišyti, išdžiovinti, nufiltruoti ir išgarinti. Liekana išvalyta chromatografinėje kolonėlėje (silikagėlis; CH₂Cl₂/CH₃OH/ / (NH₃) 95:5). Pageidaujama eluato frakcija išgarinta, o liekana pervesta į etandioato druską 2-propanone. Druska nufiltruota ir išdžiovinta vakuume 60°C temperatūroje. Gauta 3,0 g (28,9%) ($\pm$)-3,4-dihidro-2[[[3-(2-pirimidinilamino)propil] amino] metil] -2H-1-benzopiran-6-olio etandioato (1:2); lyd. t. 170°C (57 junginys).

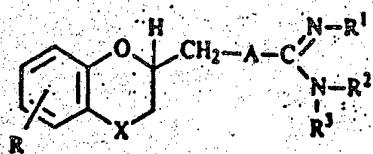
16 pavyzdys

- 2,6 g ($\pm$)-N'-ciano-N-[3[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] amino] propil] -N'-(1-metiletil)guanidino ir 20 ml 6 N druskos rūgšties mišinys maišytas 2 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys išgarintas, o liekana ištirpinta 10 ml metanolio. Gautas tirpalas nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Alyvos būklės liekana ištirpinta 10 ml etanolio. Mišinys nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Gauta 1,32 g (44,4%) ($\pm$)-N-[3[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil] amino] propil] -N'-(1-metiletil)guanidino dihidrochlorido; lyd. t. 97,5°C (58 junginys).

Analogišku būdu gauti 1-3 lentelėse pateikti junginiai.

1 lentelė

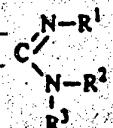
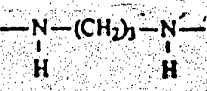
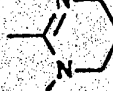
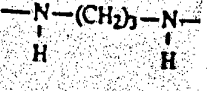
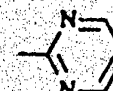
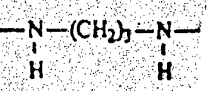
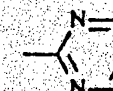
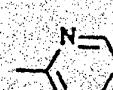
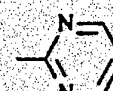
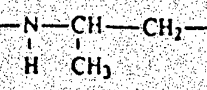
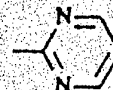
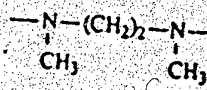
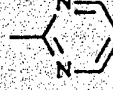
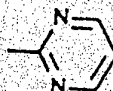
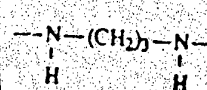
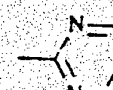
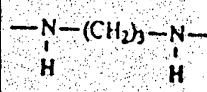
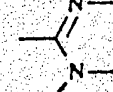
5



Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
1	9	H	CH ₂			1.t. 192.7°C .2 HCl. 1/2 H ₂ O
2	9	H	CH ₂			1.t. 264.2°C .2 CHl
3	9	H	CH ₂			1.t. 219.2°C .2 HCl
4	9	H	CH ₂			1.t. 121.6°C
5	9	H	CH ₂			1.t. 193.4°C [α] _D ²⁰ = 63.46° (c=1% in CH ₃ OH) (-)-(R) / .2 HCl.1/2H ₂ O
6	9	6-F	CH ₂			1.t. 139.9°C .2 HCl 1/2 H ₂ O
7	9	6-F	CH ₃			1.t. 201.0°C .2 HCl
8	9	H	O			
9	9	H	CH ₂			1.t. 223.2°C [α] _D ²⁰ = 48.63° (c=0.1% in CH ₃ OH) - (+)-(S) .HCl

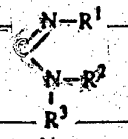
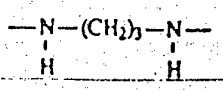
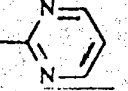
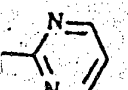
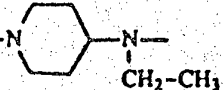
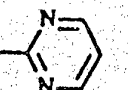
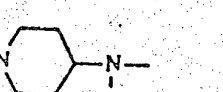
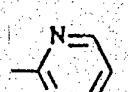
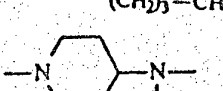
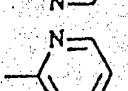
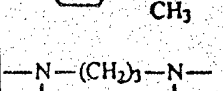
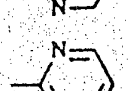
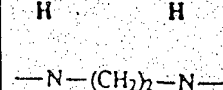
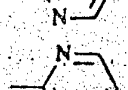
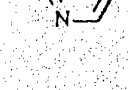
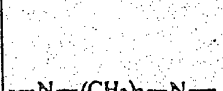
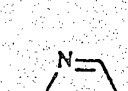
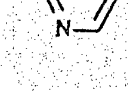
1. t. - lydymosi temperatūra

1 lentelės tesinys

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
10	9	6-O-CH ₃	CH ₂			l.t. 199.9°C .2 HBr
11	9	6-O-CH ₃	CH ₂			l.t. 190.6°C .HCl
12	9	7-CH ₃	CH ₂			l.t. 212.0°C etandioatas (1:2)
13	9	H	CH ₂			l.t. 220.4°C .2 HCl. 1/2 H ₂ O trans
14	9	H	CH ₂			l.t. 243.2°C .2 HCl cis
15	10	H	CH ₂			l.t. 150.2°C etandioatas (1:2)
16	10	H	CH ₂			l.t. 140.1°C/ (-)-(R)
17	10	H	CH ₂			[α] _D ²⁰ = -70.68° (c=1% in CH ₃ OH)
18	10	6-CH ₃	CH ₂			l.t. 207.1°C etandioatas (1:1)
19	10	6-Br	CH ₂			l.t. 204.8°C etandioatas (1:2)

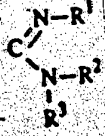
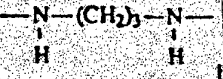
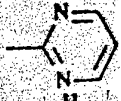
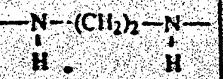
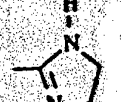
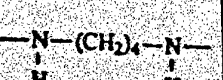
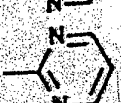
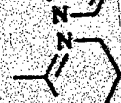
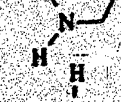
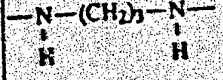
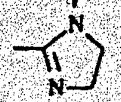
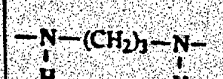
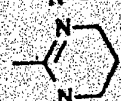
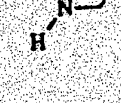
l. t. - lydymosi temperatūra

1 lentelės tesinys

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
20	10	H	-			l.t. 145.8°C .2 HCl. 1/2 H ₂ O
21	11	H	CH ₂			l.t. 141.9°C
22	11	H	O			l.t. 252.4°C .2HCl
23	11	H	O			l.t. 218.1°C etandioatas
24	11	H	O			l.t. 205.4°C .2HCl. 1/2 H ₂ O
25	11	6-CN	CH ₂			l.t. 175.1°C .2HCl. 1/2 H ₂ O
26	12	6-F	CH ₂			l.t. 103.2°C [α] _D ²⁰ = -76.58 (conc.=1% in CH ₃ OH) (-)-(R)
27	12	H	CH ₂			l.t. 201.7°C [α] _D ²⁰ = 89.14° (c=1% in CH ₃ OH) (+)-(S) 2 HCl
28	12	6-F	CH ₂			l.t. 102.9°C [α] _D ²⁰ = 80.32° (c=1% in CH ₃ OH) (+)-(S) .2 HCl
29	12	H	CH ₂			l.t. 204.5°C [α] _D ²⁰ = 63.45° (c=0.5% in DMF) (-)-(R) .2 HCl

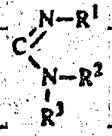
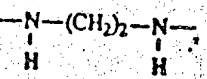
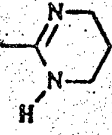
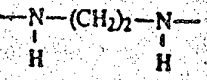
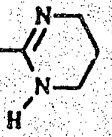
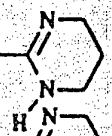
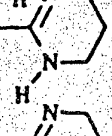
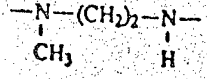
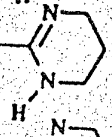
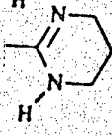
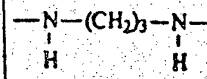
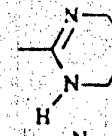
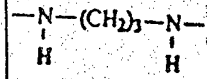
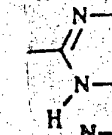
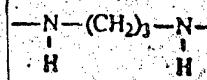
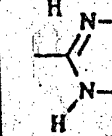
l. t. - lydymosi temperatūra

1 lentelės tesinys

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
30	12	H	CH ₂			l.t. 142.9°C .2HCl. 1/2 H ₂ O
31	12	H	CH ₂			l.t. 226.0°C /HCl
32	12	H	CH ₂			l.t. 140.8°C .2 HCl.H ₂ O
33	12	H	CH ₂			l.t. 157.5°C .2 HCl.1/2 H ₂ O
34	12	H	CH ₂			l.t. 165.8°C .2 HCl.H ₂ O
35	13	H	CH ₂			l.t. 200.2°C [α] _D ²⁰ = -60.97° (c=1% in CH ₃ OH) (-)-(R) .2 HCl .1/2 H ₂ O
36	13	H	CH ₂			l.t. 216.7°C .2HCl
37	13	H	CH ₂			l.t. 197.8°C [α] _D ²⁰ = 53.59° (c=0.5% in CH ₃ OH)* (+)-(S) .2 HCl
38	13	H	CH ₂			l.t. 199.2°C [α] _D ²⁰ = -52.66° (c=0.5% in DMF) (-)-(R) . 2 HCl

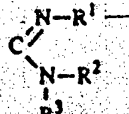
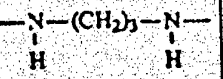
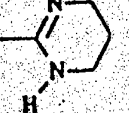
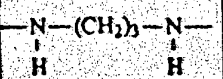
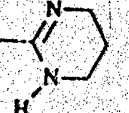
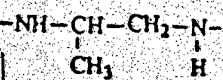
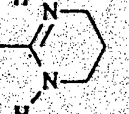
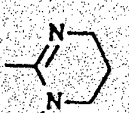
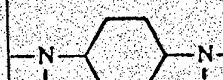
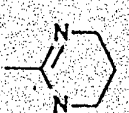
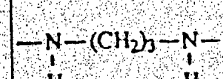
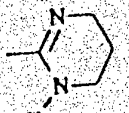
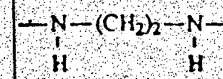
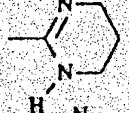
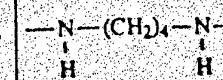
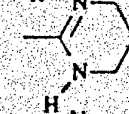
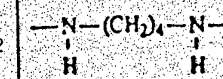
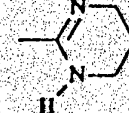
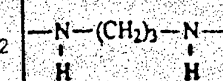
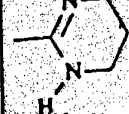
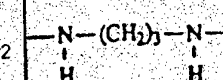
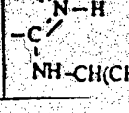
l. t. - lydymosi temperatūra

1 lentelės tesinys

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
39	13	6-F	CH ₂			l.t. 215.1°C $[\alpha]_D^{20} = 68.31^\circ$ (c=2% in CH ₃ OH) (+)-(S). 2 HCl
40	13	6-F	CH ₂			l.t. 213.9°C $[\alpha]_D^{20} = -64.80^\circ$ (c=1% in CH ₃ OH) (-)-(R). 2 HCl
41	13	H	CH ₂			l.t. 239.8°C .2 HCl. 1/2 H ₂ O
42	13	H	CH ₂			l.t. > 300.0°C .2 HCl
43	13	H	CH ₂			l.t. 172.7°C .2 HCl
44	13	H	CH ₂			l.t. 230.0°C (decom.) $[\alpha]_D^{20} = -57.20^\circ$ (c=0.7% in CH ₃ OH) (-)-(R) .2HCl. 3/2 H ₂ O
45	13	6-F	CH ₂			l.t. 226.3°C .2HCl
46	13	H	O			l.t. 164.7°C .2 HCl
47	13	H	CH ₂			l.t. 162.0°C $[\alpha]_D^{20} = 65.83^\circ$ (c=1% in CH ₃ OH) (+)-(S). 2 HCl. H ₂ O

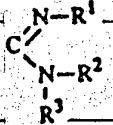
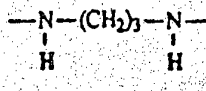
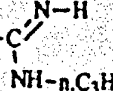
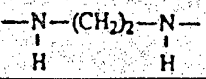
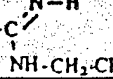
l. t. - lydymosi temperatūra

1 lentelės tesinys

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
48	13	H	-			l.t. 167.9°C .2 HCl.1/2 H ₂ O
49	13	7-CH ₃	CH ₂			l.t. 216.4°C .2 (COOH) ₂
50	13	H	CH ₂			l.t. 200.4°C .2 (COOH) ₂ .1/2 H ₂ O
51	13	H	CH ₂			l.t. 175.9°C .2HCl.1/2 H ₂ O trans
52	13	H	CH ₂			l.t. 196.7°C .2HCl.1/2 H ₂ O cis
53	14	H	CH ₂			l.t. 227.0°C .2HCl
54	14	H	O			l.t. 220.8°C .2 HCl
55	14	H	CH ₂			l.t. 96.2°C .2HCl.3/2 H ₂ O
56	14	H	CH ₂			l.t. 117.5°C [α] _D ²⁰ = -62.87° (c=1% in CH ₃ OH) (-)-(R) 2HCl.1/2 H ₂ O
57	15	6-OH	CH ₂			l.t. 170.0°C etandioatas (1:2)
58	16	H	CH ₂			l.t. 97.5°C 2 HCl

l.t. - lydymosi temperatūra

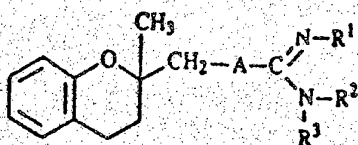
1 lentelės tesinys

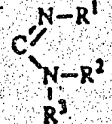
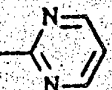
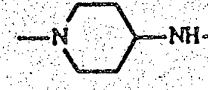
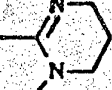
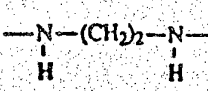
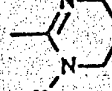
Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	X	A		Fizikinės savybės
59	16	H	CH ₂			l.t. 149.9°C 2 HCl
60	16	H	CH ₂			l.t. 235.1°C .2 HCl. NH4Cl

l. t. - lydymosi temperatūra

2 lentelė

5

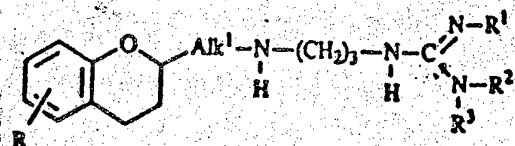


Jung. Nr.	Pav. Nr.	A		Fizikinės savybės
61	10			-
62	13			l.t. 242.0°C .2HCl. .2 H ₂ O
63	14			l.t. - .2 HCl .H ₂ O

l. t. - lydymosi temperatūra

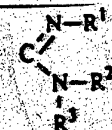
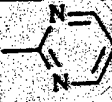
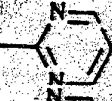
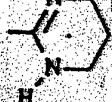
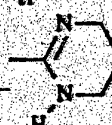
10

3 lentelė



15

20

Jung. Nr.	Pav. Nr.	R	Alk ¹		Fizikinės savybės
64	9	H	-(CH ₂) ₂ -		l.t. 188.6°C etandioatas (1:1)
65	10	6-Br	-(CH ₂) ₃ -		l.t. 191.7°C etandioatas (1:1)
66	13	H	-(CH ₂) ₃ -		l.t. 170.6°C etandioatas (1:2)
67	14	H	-(CH ₂) ₂ -		l.t. 193.5°C etandioatas (1:2)

C. Farmakologinis pavyzdys

5 17 pavyzdys "Poveikis kiaulių pamatinėms (bazilarinėms) arterijoms, analogiškas serotonino poveikiui"

20-35 kg svorio kiaulės anestezuojamos natrio pentobarbitaliu. Pamatinės arterijos (su Willis'o ratu) išpjauamos ir pamerkiamos į Krebs-Henseleito tirpalą.

10 Išpjauti arterijų segmentai dedami į vonias su Krebs-Henseleito tirpalu izometrinės įtampos matavimui. Tirpalas laikomas 37°C temperatūroje, leidžiant per jį 95% O₂ ir 5% CO₂ mišinį. Preparatai tempiami tol, kol pasiekama bazinė 2 gramų įtampa. Tada preparatai

15 sutraukiami serotoninu, o po to serotoninas nuplaunamas. Ši procedūra kartojama iki stabilios reakcijos serotonino poveikiui (ne mažiau, kaip 250 mg; priešingu atveju preparatas išmetamas). Po to serotoninas nuplaunamas, į organų vonią pridedama

20 bandomos medžiagos, ir matuojama konstrikcija, išreiškiama reakcijos į serotoniną procentais. Tada preparatas vėl veikiamas serotoninu. Jei reakcija į serotoniną ne mažesnė, kaip 80% pirminės reakcijos, bandoma kita medžiaga taip, kaip anksčiau aprašyta. Jei

25 reakcija į serotoniną mažesnė, kaip 80% pirminės reakcijos, preparatas nenaudojamas bandymams tol, kol

šis kriterijus pasiekiamas, pakartotinai paveikus serotoninu.

- 5 Bandymuose su nemažiau kaip trijų gyvulių preparatais nustatytos ED_{50} reikšmės (bandomos medžiagos koncentracija, sukelianti 50% serotonininio sukeliamos reakcijos). Jei bandoma medžiaga dviejų skirtingų gyvulių preparatams nesukelia konstrikcijos, viršijančios 50% serotonininio sukeliamo konstrikcijos, ji laikoma reaktyvia.
- 10

Jung. Nr.	ED_{50}
6	1.00E-07
7	4.00E-08
9	6.00E-07
18	3.00E-07
19	1.94E-07
26	9.00E-07
31	6.00E-07
32	3.00E-07
33	3.00E-08
34	6.00E-08
35	3.00E-08

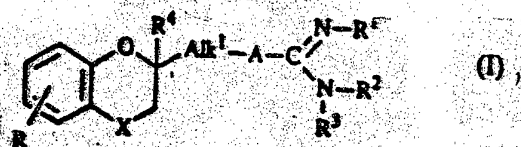
15

20

25

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. [(Benzodioksano, benzofurano arba benzopirano) alkilamino] alkilpakeisti guanidinai, turintys formulę



farmacijai tinkančios jų druskos bei jų stereocheminės izomerinės formos, kurioje

X yra O, CH arba jungtis;

R yra vandenilis, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{1-4} alkoksi, hidroksi, ciano, karboksilo, C_{1-4} alkoksikarbonilo arba aminokarbonilo radikalas;

R^1 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas;

R^2 ir R^3 atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas, arba kartu gali sudaryti divalentį $-(\text{CH}_2)_m-$ radikalą, kuriame m yra 4 arba 5;

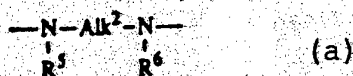
arba

R^1 ir R^2 kartu gali sudaryti divalentį $-(\text{CH}_2)_n-$ arba $-\text{CH}=\text{CH}-$ radikalą, kur n yra 2, 3 arba 4; arba R^3 gali būti laisva jungtis, o R ir R kartu gali sudaryti radikalą $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

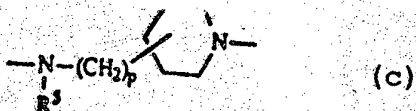
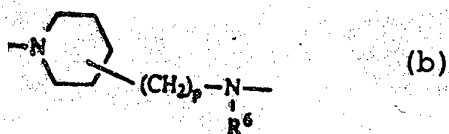
R^4 yra vandenilinis arba C_{1-6} alkilas,

Alk^1 yra divalentis C_{1-3} alkandiilo radikalas;

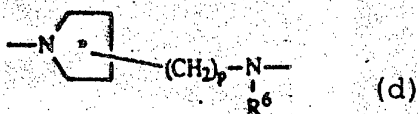
A yra divalentis radikalas, turintis formulę:



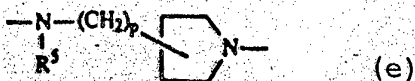
5



10



15



20

kurioje kiekvienas R^5 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, kiekvienas R^6 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, Alk^2 yra C_{2-6} alkandiilas arba C_{5-7} cikloalkandiilas, o p yra 0, 1 arba 2;

25

su sąlyga, kad jei A yra kitoks divalentis radikalas, negu $-N-Alk^2-N-$, tada R yra ne



hidroksilas, o [2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino] etilguanidinas neapimamas.

30

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Alk^1 yra CH_2 .

35

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra CH_2 , o R yra vandenilis, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{1-4} alkiloksi, hidroksi arba ciano radikalai.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra O , o R yra vandenilis, halogeno arba C_{1-6} alkilo radikalas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra jungtis, o R yra vandenilis, halogeno arba C_{1-6} alkilo radikalas.
- 5 6. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra (a) formulę turintis radikalas, o Alk^2 yra C_{2-6} alkandiilas.
- 10 7. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra (b) arba (c) formules turintis radikalas, o R^5 ir R^6 kiekvienas atskirai yra vandenilis arba metilas.
- 15 8. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra $N-[(3,4\text{-dihidro-}2H\text{-}1\text{-benzopiran-}2\text{-il})\text{metil}]-N-(1,4,5,6\text{-tetrahidro-}2\text{-pirimidinil})\text{-}1,3\text{-propandiaminas}$, jo stereocheminis izomeras arba jo farmacijai tinkama druska.
- 20 9. Kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir farmacijai tinkamo užpildo, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus komponentas yra I-mos formulės junginio pagal bet kurį iš 1-8 punktų kiekis, sukeliantis vazokonstrikcinių poveikį.
- 25 10. I-mos formulės junginio pagal bet kurį iš 1-8 punktų panaudojimas šiltakraujų gyvūnų ligų, susijusių su vazodiletacija, gydymui.