

(11) Patent numeris: **3211**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 229/56,**
A61K 31/185,
A61K 31/135

(21) Paraiškos numeris: **IP1882**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 02 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 04 25**

(31,32,33) Prioritetas: **9300658, 1993 02 26, SE**

(72) Išradėjas:

Susanna Karin Maria Bjoerk, SE
Barry Keith Carpenter, US
Kristina Birgitta Gotthammar, SE
Mats Torbjoern Linderberg, SE
Per Johan Luthman, SE
Kerstin Margareta Irma Persson, SE
Robert Schwarcz, US

(73) Patent savininkas:

AB Astra, S-151 85 Soedertaelje, SE
Cornell Research Foundation Inc., 20 Thornwood Driver, Suite 105, Ithaca, New York
14850, US
The University of Maryland, 511 West Lombard Street, Baltimore, Maryland
21202-1691, US

(74) Patentinis patikėtinis:

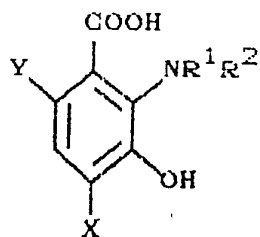
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji 3-hidroksiantranilo rūgšties dariniai, jų gavimo būdai ir panaudojimas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas junginiams, kurių bendra formulė yra I:



kurioje R¹ ir R² yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; arba farmaciškai tinkamoms jų druskoms, šių junginių gavimo būdams, farmacinėms kompozicijoms, į kurių sudėtį kaip aktyvus ingredientas įeina šie junginiai, ir jų panaudojimui neurodegeneracijos profilaktikai ir gydymui.

Šis išradimas skirtas naujiems 3-hidroksiantranilo rūgšties (3-HANA) dariniams, jų ir tarpinių produktų gavimo būdams, naujoms farmacinėms kompozicijoms ir jų panaudojimui fermento 3-hidroksiantranilato oksigenazės 3-HAO, atsakingo už endogeninės neurotoksinės chinolino rūgšties (QUIN) gamybą, inhibicijai.

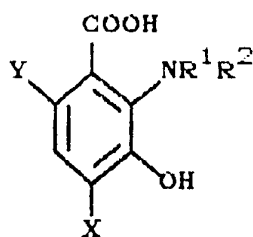
3-HAO yra fermentas kataboliniame triptofano kelyje, atsakingas už 3-hidroksiantranilo rūgšties pavertimą chinolino rūgštimi. Ir QUIN, ir jos biosintetinis fermentas 3-HAO buvo nustatyti ir graužiko, ir žmogaus smegenų audinyje. QUIN yra dirginanti amino rūgštis, veikianti per N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių, ir neseniai ji susilaukė dėmesio dėl jos, kaip endogeninio eksitotoksino, spėjamo vaidmens, susijusio su neurodegeneraciniais susirgimais, tokiais kaip Huntingtono chorėja, apopleksijos/ smegenų ischemija, hipoksija, Alzheimerio liga ir AIDS silpnaprotystės kompleksas, taip pat epilepsija. 3-HAO aktyvumo inhibitoriai turi akivaizdžią terapinę reikšmę ligoms, kurios gali būti laikomos didelio chinolino rūgšties pertekliaus pasekme.

4-halogeninti substrato analogai buvo aprašyti kaip 3-HAO aktyvumo inhibitoriai. 1980 metais Parli C. J., Krieter P., Schmedt B. "Metabolism of 6-chloro-tryptophan to 4-chloroanthranilic acid: A potent inhibitor of 3-hydroxyanthranilic acid oxidase", Arch. Biochem. and Biophys., 203, pp. 161-166, 1980, buvo parodyta, kad 4-chloro-3-hidroksiantranilo rūgštis, 6-chlorotriptofano metabolitas, yra stiprus 3-HAO inhibitorius pelės ir kiaulės kepenyse ir inkstuose. Vėliau Heyes M. P., Hutto B., Markey S. P. "4-chloro-3-hydroxyanthranilate inhibits brain 3-hydroxyanthranilate oxidase", Neurochem. Int. 13, pp. 405-408, 1988, buvo ištirta, kad 4-chloro-3-hidroksiantranilo rūgštis taip pat yra žiurkės smegenų 3-HAO

inhibitorius. 1989 Todd W. P., Carpenter B., K. ir
Schwarcz R. "Preparation of 4-halo-3-hydroxyanth-
ranilates and demonstration of their inhibition of 3-
hydroxyanthranilate oxygenase activity in rats and
5 human brain tissue", Prep. Biochem. 19, pp. 155-165,
1989, parodė, kad 4-fluoro-, 4-chloro- ir 4-bromo-3-
hidroksiantranilo rūgštis pasižymi labai panašia 3-HAO
blokavimo potencija žiurkės ir žmogaus smegenyse.

10 Šis išradimas skirtas junginiams, galintiems inhibuoti
fermentą 3-HAO su panašiais dydžiais IC_{50} ir didesniu
stabilumu negu anksčiau žinomų šioje srityje junginių.

15 Ir taip, išradimas skirtas junginiui, kurio bendra
formulė yra



I,

20 kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra
parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra
25 vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,
ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo,
halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus
I formulės junginį, kur R^1 ir $R^2=H$, $X=Br$ ir $Y=Me$; arba
jo farmaciškai tinkamai druskai.

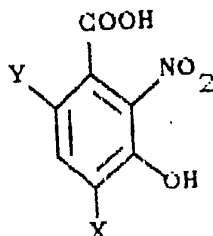
30

Kitas šio išradimo tikslas yra I formulės junginio
gavimo būdas, susidedantis iš:

35 A) tuo atveju, kai R^1 ir $R^2=H$; X ir Y yra vienodi arba
skirtingi ir yra patenkami iš alkoksilo, ariloksilo,
alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno,

ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , junginio, kurio formulė yra II:

5

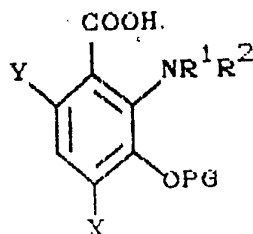


II,

10 kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti A) aukščiau, redukavimo;

B) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo, ir arilalkilo; Z ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , junginio, kurio formulė yra III:

20



III,

25

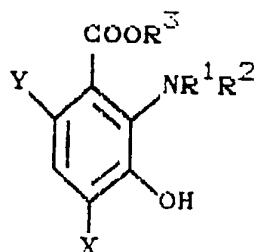
kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti B) aukščiau, ir PG yra apsauginė grupė, tokia kaip alkilas, benzilas (Bn), 2-(trimetilsilil)etoksimetilas (SEM), metoksimetilas (MOM) arba 2-metoksietoksimetilas (MEM), deblokavimo;

30

C) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , junginio, kurio formulė yra IV:

35

4



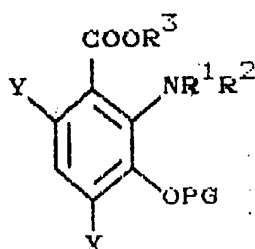
IV,

5

kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta C) aukščiau, ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo, deesterifikavimo;

D) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , junginio, kurio formulė yra V:

20

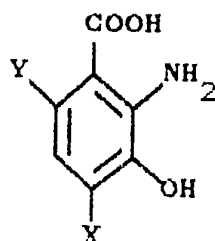


V,

kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta D) aukščiau ir R^3 bei PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, deesterifikavimo ir deblokavimo; arba

E) tuo atveju, kai R^1 yra alkilas, arilas arba arilalkilas, $R^2=H$, alkilas, arilas arba arilalkilas; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , ODF_3 ir SCF_3 , junginio, kurio formulė yra VI:

5



VI,

5

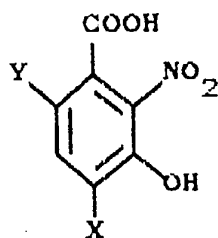
kurioje X ir Y yra tokie, kai pibrėžta E) aukščiau, alkilinio.

10

Kitas šio išradimo tikslas yra I formulės junginių gavimo tarpinių produktų sintezė, būtent:

junginio, kurio formulė II:

15



II,

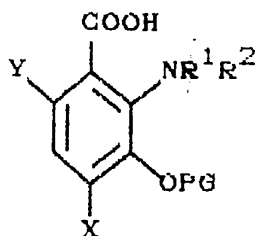
20

kurioje Z ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus II formulės junginius, kur X ir Y=jodas; X=Br ir Y=CH₃

25

junginio, kurio bendra formulė yra III:

30



III,

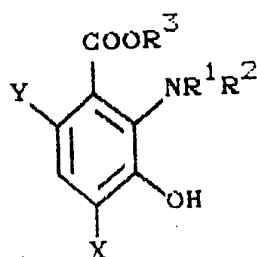
35

kurioje R¹ ir R² yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra

vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , ir PG yra apsauginė grupė, tokia kaip alkilas, Bn, SEM, MEM arba MOM, išskyrus III formulės junginius, kur R^1 ir $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{OCH}_3$, $\text{Y}=\text{Br}$, Cl arba OCH_3 , ir $\text{PG}=\text{CH}_3$;

junginio, kurio bendra formulė yra IV:

10



IV,

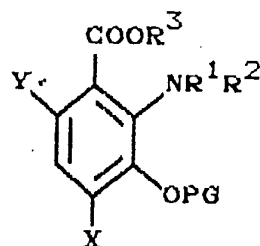
15

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2SF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo;

20

junginio, kurio bendra formulė yra V:

25



V,

30

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; R^3 ir PG yra parenkami iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, išskyrus V

35

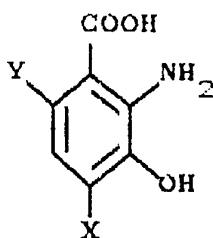
formulės junginį, kur R^1 ir $R^2=H$, $X=OCH_3$, $Y=Cl$, PG ir $R^3=CH_3$;

ir

5

junginio, kurio bendra formulė yra VI:

10



VI,

kurioje X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra
 15 parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus VI formulės junginį, kuriame $X=Br$ ir $Y=CH_3$.

20 Visame aprašyme ir pridedamoje apibrėžtyje bus taikoma toliau pateikiama definicija.

Jei nenurodyta kitaip, terminas "alkilas" reiškia
 linijinę arba šakotą žemesniojo alkilo grupę, geriau
 25 C_1-C_6 alkilą. Minėto žemesniojo alkilo pavyzdžiai apima metilą, etilą, n-propilą, izo-propilą, antr.-butilą, t-butilą ir linijinės arba šakotos grandinės pentilą arba heksilą.

30 Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "arilas" reiškia fenilą, naftilą, furilą, tienilą, piridilą arba pirolilo grupę, kuri pati pasirinktinai pakeista.

Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas
 35 "arilalkilas" reiškia žemesniojo alkilo grupę, kaip apibrėžta aukščiau, pakeistą arilo grupę, apibrėžta aukščiau. Minėto arilalkilo pavyzdžiai apima benzilą,

fenetila, fenilpropila, fenilbutila, 2,4-dimetoksil-fenilmetila, furfurila, 3-furilmetila, toliletila ir tenila.

5 Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "alkoksi" reiškia linijinę arba šakotą žemesniojo alkoksilo grupę, geriau C_1 - C_6 alkoksila. Minėto žemesniojo alkoksilo pavyzdžiai apima metoksila, etoksila, n-propoksila, izo-propoksila, n-butoksila, izo-butoksila,
10 antr.-butoksila, t-butoksila ir linijinės arba šakotos grandinės pentoksila ir heksoksila.

Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "alkiltio" reiškia linijinę arba šakotą žemesniojo
15 alkiltio grupę, geriau C_1 - C_6 alkiltio. Minėto žemesniojo alkiltio pavyzdžiai apima metiltio, etiltio, n-propiltio, izo-propiltio, n-butiltio, izo-butiltio, antr.-butiltio, t-butiltio ir linijinės arba šakotos grandinės pentiltio ir heksiltio.

20 Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "ariltio" reiškia feniltio grupę, kurioje fenilo žiedas yra galimai dar pakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu arba halogenu.

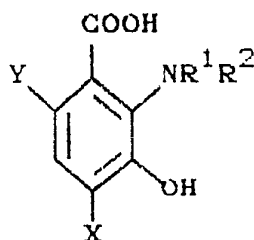
25 Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "ariloksi" reiškia fenoksi grupę, kurioje fenilo žiedas yra galimai pakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu arba halogenu.

30 Jei nenurodyta arba nepažymėta kitaip, terminas "halogenas" reiškia fluora, chlorą, bromą arba jodą.

35 Geriausias šiuo metu žinomas būdas įgyvendinti šį išradimą yra naudoti 4,6-dibromo-3-hidroksiantranilo rūgštį arba 4,6-dichloro-3-hidroksiantranilo rūgštį.

Junginiai pagal šią išradimą gali būti naudojami neurodegeneracijos profilaktikai ir gydymui, ypač tokiose būklėse, kaip apopleksija, smegenų ischemija, hipoksija, epilepsija, ir neurodegeneracinių ligų, tokių kaip Alzheimerio liga, daugiainfarktinė silpnaprotystė, Huntingtono chorėja ir AIDS silpnaprotystės kompleksas, gydymui.

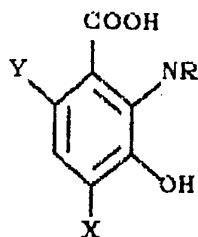
Žemiau aprašomi I formulės junginių gavimo būdai.
Junginys, kurio bendra formulė yra I:



I,

kurioje R¹ ir R² yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃, gali būti gauti vienu iš tokių būdų.

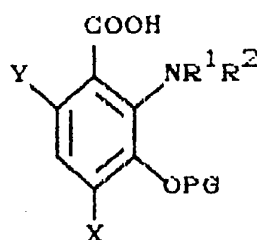
A būdas. I formulės junginys, kur R¹ ir R² yra H; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃, gali būti gautas iš II formulės junginių



II,

kurioje X ir Y yra apibrėžti I formulėje, A būdui, redukuojant pvz., H_2 ir katalizatoriumi, tokiu kaip Pd/C, Renėjaus nikelis arba PtS_2 atmosferos arba padidintame slėgyje tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip EtOH arba EtOAc. Redukcija gali būti užbaigta reakcija su $SnCl_2$, NH_2NH_2 , H_2O arba $Na_2S_2O_5$ tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip EtOH:

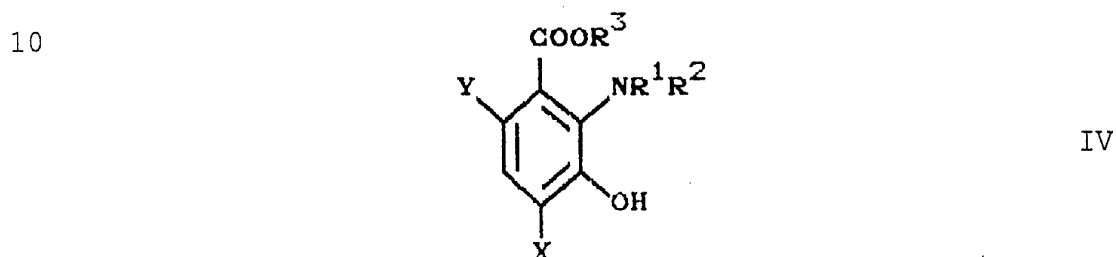
B būdas. I bendros formulės junginiai, kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo, ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali būti iš III bendros formulės junginių



III

kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta I formulėje ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, deblokavimu su, pvz., Liuiso rūgštimi, tokia kaip BBr_3 arba trimetilsililo jodidas arba alkil- ar arilSNa, arba alkil- ar arilSLi, po to sureguliuojant pH, kad būtų gautas 3-hidroksiantranilo rūgšties darinys. Tuo atveju, kai PG=SEM, deblokavimas gali būti atliktas, panaudojant tetrabutilamonio fluoridą (TBAF) arba CsF tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip N,N-dimetilpropilnekarbamidas (DMPU) arba N,N-dimetilformamidas (DMF) padidintoje temperatūroje. Benzilo grupė gali būti pašalinta, hidrogenolize, panaudojant, pvz., H_2 ir Pd/C arba PtS_2 kaip katalizatorių. 2,2,2-trichloetilo grupė gali būti pašalinta, panaudojant Zn acto rūgštyje.

C būdas. I bendros formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali būti gauti iš IV formulės junginių

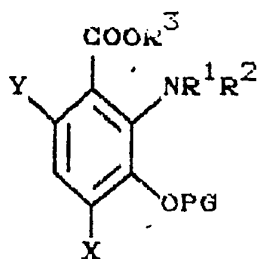


15 kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti I formulėje ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2,-trichloretilo, deesterifikuojant pvz., baze, tokia kaip KOH, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip MeOH, kambario temperatūroje arba padidintoje temperatūroje, arba alkil- ar arilSLi arba alkil- ar arilSNa, arba su Me_3SiI , po to sureguliuojant pH, kad būtų gautas 3-hidroksiantranilo rūgšties darinys. Tuo atveju, kai $R^3=Bn$, karboninė gūgštis gali būti gauta

20 hidrogenolize su, pvz., H_2 ir Pd/C arba PtS_2 . 2,2,2-trichloretilesteris gali būti suskaldytas, pvz., su Zn HOAc ir SEM-esteris, pvz., su TBAF DMPU.

D būdas. I formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali būti gauti iš V formulės junginių

30



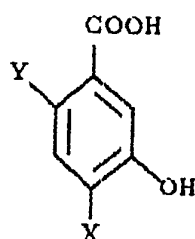
V,

5

kurioje R¹, R², X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti I formulėje, PG ir R³ yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, ir MOM, deesterifikuojant ir deblokuojant pvz., alkil- arba arilSLi, alkil- arba arilSNa, arba su Me₃SiI, po to sureguliuojant pH, kad būtų gautas 3-hidroksiantranilo darinys. Tuo atveju, kai PG ir R³=Bn, 3-hidroksiantranilo rūgšties darinys gali būti gautas hidrogenolize, pvz., H₂ ir Pd/C arba PtS₂, ir jei PG bei R³=SEM, gali būti panaudotas TBAF.

E būdas. I formulės junginiai, kur R¹=alkilas, arilas arba arilalkilas; R²=H, alkilas, arilas arba arilalkilas; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃, gali būti gauti iš VI formulės junginių

25



VI,

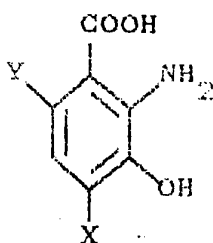
30

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti I formulėje redukciniu alkiliniu su, pvz., aldehidu, atitinkančiu R¹, ir reduktoriumi, tokiu kaip NaCNBH₃ ir HCl tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip CH₃CN, H₂O arba MeOH. Mono- ir di-N-alkilinti dariniai gali būti išskirti, pvz., chromatografija.

35

Tarpiniai produktai

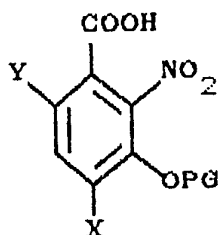
IIa būdas. II formulės junginiai, kur X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, alkilo, alkiltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali būti iš VII formulės junginių



VII,

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti II formulėje nitrinimu, panaudojant, pvz., HNO_3 tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip CH_3NO_2 , CH_2Cl_2 arba H_2O , arba HNO_3 ir H_2SO_4 mišinį.

IIb būdas. II formulės junginiai, kur X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali būti gauti iš VIII formulės junginių



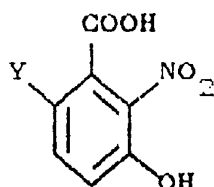
VIII,

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti II formulėje ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, deblokuojant, pvz., pagal B būdą.

IIc būdas. II formulės junginiai, kur $\text{X}=\text{Br}$, Cl arba I ; Y arba parenkamas iš alkoksilo, alkilo, alkiltio,

fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , ODF_3 ir SCF_3 , gali būti gauti iš IX formulės junginių

5

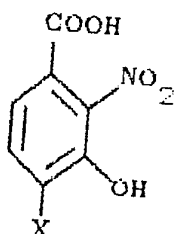


IX,

10 kurioje Y yra toks, kaip apibrėžtas II formulėje
halogeninimu pvz., Br_2 arba Cl_2 acto rūgštyje kambario
temperatūroje arba padidintoje temperatūroje.
Alternatyviai IX junginys gali būti halogeninamas su
15 Br_2 arba I_2 ir gyvsidabrio trifluoracetatu trifluoracto
rūgštyje kambario arba padidintoje temperatūroje.

II d būdas. II formulės junginiai, kur X yra parenkamas
iš alkoksilo, alkilo, alkiltio, fluoralkilo, halogeno,
ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; $\text{Y}=\text{Br}$, Cl , arba I ;
20 gali būti gauti iš X formulės junginių

25

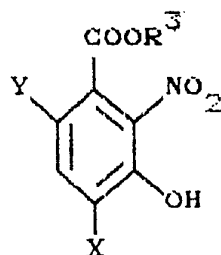


X,

kurioje X yra toks, kaip apibrėžtas II formulėje
halogeninimu, pvz., pagal IIc būdą.

30

II e būdas. II formulės junginiai, kur X ir Y yra
vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,
ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo,
halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , gali
35 būti gauti iš XI formulės junginių



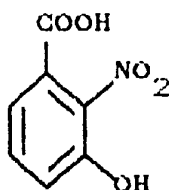
XI,

5

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti II formulėje
ir R^3 =alkilas, Bn, SEM, MEM ir MOM arba 2,2,2-
10 trichloretilas, deesterifikacija, pvz., pagal C būdą.

IIIf būdas. II formulės junginiai, kur X ir Y=Br, Cl
arba I, gali būti gauti iš XX formulės junginių

15



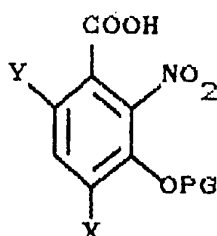
XX

20

halogeninimu pagal IIc būdą.

IIIa būdas. III formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 =H; X ir
Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš
25 alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio,
fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir
 SCF_3 ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir
MOM ; gali būti gauti iš VIII formulės junginių

30

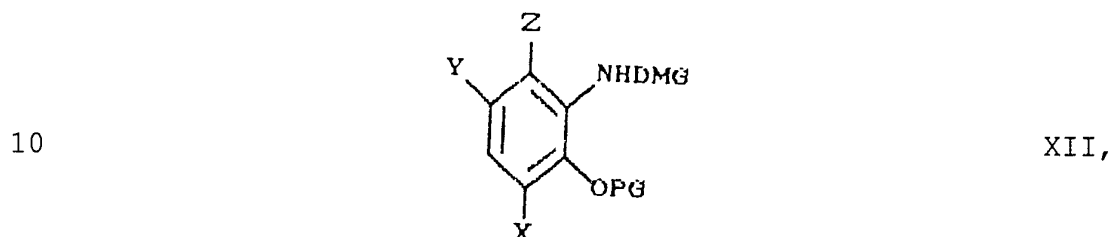


VIII,

35

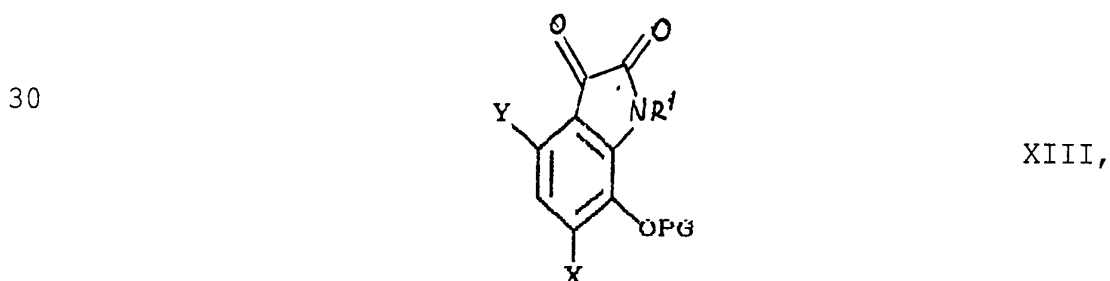
kurioje X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti III
formulėje IIIa būde, redukcija, pvz., pagal A būdą.

IIIb būdas. III formulės junginiai, kur R^1 ir $R^2=H$; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, alkilo, alkiltio, fluoralkilo, halogeno, 5 OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ir OCF_3 ; PG yra parenkamas iš alkilo, SEM ir MOM; gali būti gauti iš XII formulės junginių



kurioje X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti III formulėje; DMG yra parenkamas iš $COTBu$, CO_2tBu ir $COCF_3$; Z=H arba Br, reakcija su, pvz., alkilliciu tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip tetrahidrofuranas (THF), žemoje temperatūroje. Alkillicio darinys paskui yra paveikiamas $CO_2(s)$, parūgštinamas, ir grupė DMG pašalinama vandenine HCl padidintoje temperatūroje. 20

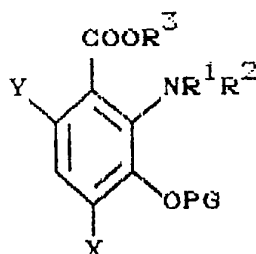
IIIc būdas. III formulės junginiai, kur $R^1=H$, alkilas, arilas arba arilalkilas; $R^2=H$; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, 25 alkilo, fluoralkilo, halogeno, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ir OCF_3 ; PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, MEM ir MOM; gali būti gauti iš XIII formulės junginių



kurioje X, Y, R^1 ir PG yra tokie, kaip apibrėžti III formulėje IIIc būde, paveikiant XIII formulės junginį pvz., H_2O_2 ir NaOH tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip

vanduo ir dioksanas. Tada sureguliuojamas pH, kad būtų gautas antranilo rūgšties darinys.

5 **IIIId būdas.** III formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM
10 ir MOM; gali būti gauti iš V formulės junginių

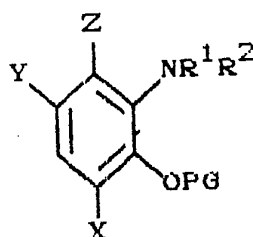


V,

15

kurioje R^1 , R^2 , X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti III formulėje ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2,-trichoretilo ir skiriasi nuo PG, deesterifikavimu, pvz., pagal C būdą.

25 **IIIe būdas.** III formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, fluoro, chloro, ciano, OSO_2CH_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; PG yra parenkamas iš alkilo ir Bn; gali
30 būti gauti iš XVIII formulės junginių

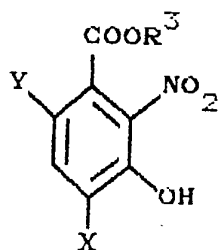


XVIII,

35

kurioje R^1 , R^2 , X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti III formulėje ir $Z=OSO_2CF_3$, I arba Br, paveikiant XVIII formulės junginį, pvz., $Pd(OAc)_2$, CO, 1,3-bis(difenilfosfino)propano ir vandens mišiniu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF arba dioksanas, turinčiame bazę, tokią kaip Et_3N .

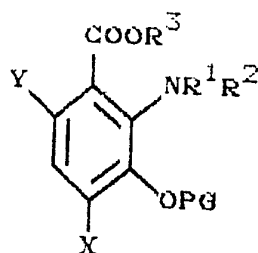
IVa būdas. IV formulės junginiai, kur R^1 ir $R^2=H$; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo; gali būti gauti iš XI formulės junginių



XI,

kuroje X, Y ir R^3 yra tokie, kaip apibrėžti IV formulėje redukcija, pvz., pagal A būdą.

IVb būdas. IV formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo; gali būti gauti iš V formulės junginių

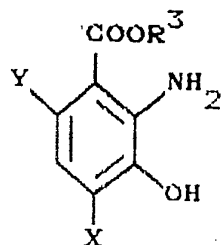


V,

5

kurioje R¹, R², X, Y ir R³ yra tokie, kaip apibrėžti IV formulėje IVb būde ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM bei MOM ir skiriasi nuo R³, deblokavimu, pvz., pagal B būdą.

IVc būdas. IV formulės junginiai, kur R¹=H, alkilas, arilas arba arilalkilas; R²=alkilas, arilas arba arilalkilas; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksi, ariloksi, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; R³ yra parenkamas iš alkilo, benzilo, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo; gali būti gauti iš XIV formulės junginių



XIV,

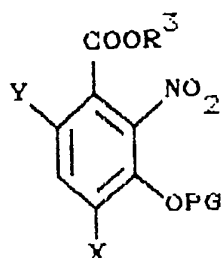
25

kurioje X, Y ir R³ yra tokie, kaip apibrėžti IV formulėje alkiliniu, pvz., pagal E būdą.

30

Va būdas. V formulės junginiai, kur R¹ ir R²=H; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; R³ yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM; gali būti gauti iš XV formulės junginių

35



XV,

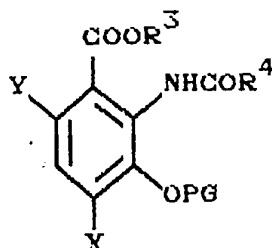
5

kurioje X, Y ir R³ ir PG yra tokie, kaip apibrėžti V formulėje Va būde, redukcija, pvz., pagal A būdą.

10

Vb būdas. V formulės junginiai, kurioje R¹ ir R²=H; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OCF₃ ir SCF₃; R³ ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, ir SEM; gali būti gauti iš XVI formulės junginių

15



XVI,

20

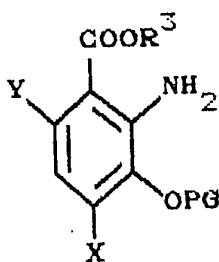
kurioje X, Y ir R³ ir PG yra tokie, kaip apibrėžti V formulėje Vb būde ir R⁴=t-Bu, t-Buo arba CF₃, hidrolize su, pvz., rūgštimi, tokia kaip HCl(aq) arba CF₃COOH, po to sureguliuojant pH, kad būtų gautas antranilo rūgšties darinys.

25

Vc būdas. V formulės junginiai, kurioje R¹=H, alkilas, arilas arba arilalkilas; R²=alkilas, arilas arba arilalkilas; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; R³ ir PG yra parenkami iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM; gali būti gauti iš XVII formulės junginių

30

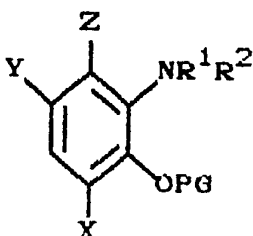
35



XVII,

kurioje X, Y ir R³ ir PG yra tokie, kaip apibrėžti V formulėje Vc būde, alkiliniu, pvz., pagal E būdą.

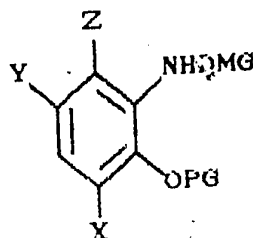
Vd būdas. V formulės junginiai, kur R¹ ir R² yra vienodi arba skirtingi ir parenkami iš H, alkilo, arilo, ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, fluoro, chloro, ciano, OSO₂CH₃, OCF₃ ir SCF₃; R³ ir PG yra parenkami iš alkilo ir Bn; gali būti gauti iš XVIII formulės junginių



XVIII,

kurioje R¹, R², X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti V formulėje Vd būde ir Z=OSO₂CF₃, I arba Br, paveikiant XVIII formulės junginį, pvz., Pd(OAc)₂, CO, 1,3-bis(difenilfosfino)-propano ir alkoholio, atitinkančio R³, mišiniu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF arba dioksanas, turinčiame bazę, tokią kaip Et₃N.

Ve būdas. V formulės junginiai, kur R¹ ir R²=H; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, alkilo, alkiltio, fluoralkilo, chloro, fluoro, ir OSF₃; PG yra parenkamas iš alkilo, SEM ir MOM; gali būti gauti iš XII formulės junginių



XII,

5

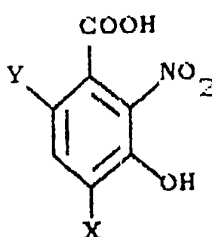
10

15

20

kurioje X, Y ir PG yra tokie, kaip apibrėžti V formulėje Ve būde; DMG=COTBu, CO₂tBu arba COCF₃; Z=H arba Br, reakcija, pvz., su alkilliciu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip THF žemoje temperatūroje. Arillicio darinys paskui yra paveikiamas metilo arba benzilo formiatu ir grupė DMG yra pašalinama praskiesta HCl padidintoje temperatūroje.

VIa būdas. VI formulės junginiai, kur X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; gali būti gauti iš II formulės junginių



II,

25

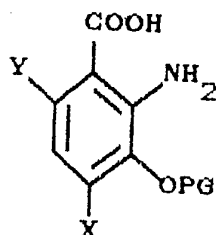
30

35

kurioje X ir Y ir R³ yra tokie, kaip apibrėžti VI formulėje VIa būde, redukcija, pvz., pagal A būdą.

VIb būdas. VI formulės junginiai, kur X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, OCF₃ ir SCF₃; gali būti gauti iš XIX formulės junginių

5

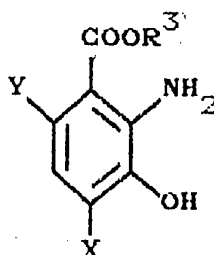


XIX,

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti VI formulėje
 VIb būde, ir PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM,
 10 ir MOM, deprotekcija, pvz., pagal B būdą.

VIc būdas. VI formulės junginiai, kur X ir Y yra
 vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,
 ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo,
 15 halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; gali
 būti gauti iš XIV formulės junginių

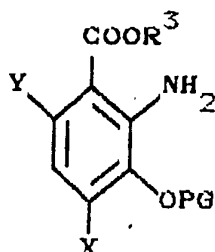
20



XIV,

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti formulėje VIc
 25 būde ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM
 ir 2,2,2-trichloretilo, deesterifikacija, pvz., pagal C
 būdą.

VIId būdas. VI formulės junginiai, kur X ir Y yra
 30 vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,
 ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo,
 halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; gali
 būti gauti iš XVII formulės junginių



XVII,

5 kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti VI formulėje
 10 VI d būde ir R³ bei PG yra parenkami iš alkilo, Bn, SEM,
 MEM ir MOM, deesterifikavimu ir deblokavimu, pvz.,
 pagal D būdą.

Darbiniai pavyzdžiai

15 1 pavyzdys A būdas

4,6-dibromo-3-hidroksiantranilo rūgšties gavimas

4,6-dibromo-3-hidroksi-2-nitrobenzoninė rūgštis

20 Į atšaldytą maišomą 3-hidroksi-2-nitrobenzoninės
 rūgšties (10.47 g, 0.57 mol) ir natrio acetato (9.85 g,
 0.57 mol) mišinį HOAc (100 ml), įlašinta Br₂ (6.15 ml,
 0.12 mol). Mišinys maišomas 60°C temperatūroje 68
 25 valandas, tada atšaldytas iki kambario temperatūros, ir
 druskos nufiltruotos. Išgarinus filtratą, gautas
 likutis, kuris ištirpintas EtOAc/H₂O ir parūgštintas
 HCl (2 M). Vandeninė fazė ekstrahuota EtOAc ir mišrūs
 organiniai sluoksniai išdžiovinti virš MgSO₄ bei
 30 išgarinti, taip gaunant nevalytą produktą (18.9 g). Po
 gryninimo impulsine chromatografija (SiO₂, toluolas-
 HOAc) ir kristalinimo iš MeOH gautas antraštėje
 nurodytas junginys (15.37 g).

35 Lyd. t.: 201-202°C .(skil.).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H).

^{13}C BMR (DMSO- d_6) δ 164.42, 146.93, 139.10. 130.48, 116.17, 108.14

5 MS (EI, 70Ev): m/z sant. int.) 339, 341, 343, (M^+ , 49, 98, 46).

4.6-dibromo-3-hidroksiantranilo rūgštis

10

4,6-dibromo-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (4.09 g, 12 mmol) ir PtS_2 (160 mg, 0.62 mmol) EtOH (150 ml) buvo hidrinami atmosferos slėgyje kambario temperatūroje 45 val. Po filtravimo ir išgarinimo gautas nevalytas produktas 3.69 g), kuris gryninamas impulsine chromatografija (SiO_2 , toluolas-EtOAc). Po apdorojimo aktyvuota medžio anglimi MeOH bei kristalinimo iš MeOH/ H_2O gautas antraštėje nurodytas junginys (2.51 g), lyd. t.: 162-164.5°C.

20

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 6.96 (s, 1H).

^{13}C BMR (DMSO- d_6): δ 167.69, 140.56, 139.95, 121.81, 117.23, 110.45.

25

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 309, 311, 313 (M^+ , 36, 72, 34).

2 pavyzdys A būdas

30

4-bromo-3-hidroksi-6-metoksiantranilo rūgšties gavimas

4-bromo-3-hidroksi-6-metoksibenzoinė rūgštis

35

3-hidroksi-6-metoksibenzoinė rūgštis¹ (1.24 g, 7.40 mmol) ištirpinta acto rūgštyje (100 ml), pašildant iki 60°C. Atšaldžius iki kambario temperatūros, įlašinta

bromo (0.38 ml, 7.4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas, tada tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, taip gaunant 1.74 g nevalyto produkto. Po gryninimo silikagelio chromatografija (HOAc-toluolas 1:10) gauta 1.5 g antraštėje nurodyto junginio.

^1H BMR (CD_3OD): δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C BMR (CD_3OD): δ 168.95, 154.07, 149.60, 121.31, 119.63, 119.02, 116.57, 57.68.

4-bromo-3-hidroksi-6-metoksi-2-nitrobenzoinė rūgštis

Natrio nitratas (361 mg, 4,25 mmol) ištirpintas vandenyje (4 ml) ir pridėta $\text{LaNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (18 mg, 0,04 mmol) ir HCl (12 M, 4 ml). Tirpalas buvo atšaldytas iki 0°C ir į reakcijos mišinį pridėta 4-bromo-3-hidroksi-6-benzoinės rūgšties dietilo eteryje (20 ml) dalimis per 10 minučių. Lėtai pakėlus temperatūrą iki kambario temperatūros, mišinys maišomas 7 valandas. Po ekstrahavimo iš H_2O bei CH_2Cl_2 (3x30 ml), organinės fazės išdžiovinimo MgSO_4 , filtravimo ir išgarinimo sumažintame slėgyje gautas produktų mišinys. Išgryninus silikagelio chromatografija (HOAc-EtOOAc-toluolas 1:2:8), gautas antraštėje nurodytas junginys (0.6 g).

^1H BMR (CD_3OD): δ 7.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 291/293 (M^+ , 21/19).

4-bromo-3-hidroksi-6-metoksiantranilo rūgštis.

4-bromo-3-hidroksi-6-metoksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (52 mg, 0.18 mmol) ištirpinta EtOH (7 ml) ir pridėta PtS_2 (2 mg). Po hidrinimo atmosferos slėgyje ir kambario temperatūroje 18 valandų, filtravimo, paskui

išgarinimo sumažintame slėgyje gauta 50 mg nevalyto produkto. Po gryninimo silikagelio kolonėlėje (HOAc-EtOAc-toluolas, 1:2:8) gauta 30 g antraštėje nurodyto junginio (95% grynumas pagal DESC).

5

^1H BMR (CD_3OD): δ 6.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C BMR (CD_3OD): δ 170.82, 154.76, 145.58, 137.80, 115.54, 102.08, 101.61, 57.62.

10

MS (EI, 70eV): m/z 261/163 (M^+ , 80/79).

3 pavyzdys

15

6-fluoro-3-hidroksi-4-propilantranilo rūgšties hidrochlorido gavimas

Alilo-[5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoksi-2-fluorofenilo eteris

20

5-[(1,1-dimetiletil)dimetilsililoksi]-2-fluorofenolis² (65 g, 0.27 mol) paveiktas alilo bromidu (40 ml, 0.46 mol) ir K_2CO_3 (50 g, 0.36 mol) acetone (200 ml) virinant su grižtamu šaldytuvu 6 valandas. Po tirpiklio išgarinimo, likučio padalinimo tarp vandens ir dietilo eterio (500 ml), vandeninės fazės ekstrahavimo dietilo eteriu (250 ml) ir mišrios organinės fazės išdžiovinimo (MgSO_4), paskui išgarinimo gautas alilo [[5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoksi]-fluoro-fenil] eteris (75 g) kaip nevalytas produktas. Bandinys gryninamas kolonėlės chromatografija (SiO_2), panaudojant EtOAc-heksaną 5:95 kaip eliuentą.

30

^1H BMR (CDCl_3): δ 6.91 (dd, $J_1=8.8$ ir $J_2=11.1$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J_1=2.8$ ir $J_2=7.2$ Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.12-5.89 (m, 1H), 5.42 (dm, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.30 (dm,

35

$J=10.5$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J_1=1.6$ ir $J_2=3.7$ Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 282 (M^+ , 7).

5

Alilo-2-fluoro-5-metoksi-fenilo eteris

Alilo- [5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoksi]-2-fluorfenilo eteris (70 g, 70% 0.17 mol), KF (28.8 g, 0.50 mol) ir CH_3 (52.5 g, 0.37 mol) reagavo DMF (300 ml) kambario temperatūroje 1 val. 15 min. Buvo pridėta kalio karbonato (27.6 g, 0.20 mol) ir mišinys maišomas per naktį, po to 4 valandas $60^{\circ}C$ temperatūroje. Po tirpiklio išgarinimo gautas likutis, kuris ekstrahuotas eteriu, ir organinė fazė perplauta druskos tirpalu, išdžiovinta ($MgSO_4$) ir išgarinta, taip gaunant alilo (2-fluoro-5-metoksifenil) eterį (42.4 g) kaip nevalytą produktą. Bandinys gryninamas kolonėlės chromatografija (SiO_2), panaudojant EtOAc-heksaną 1:9 kaip eliuentą.

20

1H BMR ($CDCl_3$): δ 6.98 dd, $J_1=8.8$ ir $J_2=11.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J_1=2.9$ ir $J_2=7.1$ Hz, 1H), 6.38 (dt $J_1=3.0$ ir $J_2=9.0$ Hz, 1H), 6.16-5.95 (m, 1H), 5.42 (dm, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.31 (dm, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J_1=1.5$ ir $J_2=5.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

25

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 182 (M^+ , 84).

4-Alil-2-fluoro-5-metoksifenolis

30

Alilo-2-fluoro-5-metoksifenilo eteris (32.4 g, 60%, 0.11 mol) ištirpintas etileno glikolyje (150 ml) ir šildomas iki $160^{\circ}C$ 16 valandų. Buvo pridėta vandens (1 l) ir 2M HCl (100 ml), po to ekstrahuota eteriu (500+2x250 ml). Mišrios organinės fazės ekstrahuotos 0.7 M NaOH (500+250 ml). Vandinė fazė parūgštinta 2M HCl (350 ml) ir ekstrahuota eteriu (3x250 ml), o

35

organinė fazė perplauta druskos tirpalu (100 ml), išdžiovinta virš $MgSO_4$ ir koncentruota, taip gaunant 24.5 g nevalyto produkto. Po gryninimo kolonėlės chromatografija (SiO_2), panaudojant EtOAc-heksaną 1:9 kaip eliuentą, gautas 4-alil-2-fluoro-5-metoksifenolis (5.16 g).

1H BMR ($CDCl_3$): δ 6.85 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.0-5.85 (m, 1H), 5.05 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H).

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 182 (M^+ , 84).

2-fluoro-5-metoksi-propilfenolis

4-alil-2-fluoro-5-metoksifenolis (5.16 g, 28.3 mol) ištirpintas EtOH (150 ml) ir pridėta Pd/C (5%, 250 mg). Po hidrinimo 6 valandas kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje, pridedama dar, Pd/C (5%, 100mg) ir reakcija tęsėsi 3 valandas. Pašalinus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, gautas 2-fluoro-5-metoksi-4-propilfenolis (4.52 g) aliejaus pavidale.

1H BMR ($DMSO-d_6$) : δ 9.53 (s, 1H), 6.85 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.46 (m, $J=7.5$ Hz, 2 H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

^{13}C BMR ($DMSO-d_6$) : δ 153.21, 144.84, (d, $J=230$ Hz), 142.70 (d, $J=13$ Hz), 120.41 (d, $J=5$ Hz), 116.46 (d, $J=19$ Hz), 101.25, 55.62, 30.68, 22.61, 13.71.

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 184 (M^+ , 69).

2-fluoro-5-metoksi-4-propilfenilo triflatas

- 2-fluoro-5-metoksi-4-propilfenolis (4.52 g, 24.5 mmol) ištirpintas CH_2Cl_2 (100 ml, 49.1 mmol) bei 4-(N,N-dimetilamino) piridino (5 mg, 0.04 mmol), ir tirpalas atšaldytas iki -70°C . Per 20 minučių įlašinta trifluorometansulfoanhidrido (6.19 ml, 36.8 mmol), ir reakcijos mišinys laikomas -70°C temperatūroje dar 20 min. Pridėta CH_2Cl_2 (100 ml), ir tirpalas perplautas vandeniu (50 ml) bei druskos tirpalu (2x50 ml), po to išdžiovintas virš MgSO_4 . Išgarinus tirpiklį gauta 8.2 g nevalyto produkto. Nufiltravus per SiO_2 (70 g), panaudojant CH_2Cl_2 kaip eliuentą, ir išgryninus impulsine chromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2 -heksanas 1:2, gautas 2-fluoro-5-metoksi-4-propilfenilo triflatas (6.08 g) aliejaus pavidale.
- ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.36 (d, $J=11.0$ Hz), 7.21 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, 2.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 1.52 (m, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).
- ^{13}C BMR ($\text{DMCO}-d_6$) : δ 153.62 (d, $J=242$ Hz), 133.63 (d, $J=15$ Hz), 132.96 (d, $J=6$ Hz), 118.15 (kv, $J=320$ Hz), 117.75 (d, $J=20$ Hz), 106.18, 56.51, 31.00, 21.92, 13.63.
- MS (EI, 70eV): n/z sant. int.) 316 (M^+ , 100).

Metilo 2-fluoro-5-metoksi-4-propilbenzoatas

- 2-fluoro-5-metoksi-4-propilfenilo triflatas (3.00 g, 9.5 mmol), trietilaminas (2.91 ml, 20.9 mmol) ir metanolis (7.0 ml, 173 mmol) ištirpinti DMF (30 ml), ir per tirpalą praleista CO srovė. Pridėta 1,3-bis(difenil-fosfino)propano (151 mg, 0.37 mmol) ir paladžio-acetato (84 mg, 0.37 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 70°C temperatūroje ir atmosferos slėgyje 4.5 valandos. Po tirpiklio išgarinimo ir išgarinimo su ksilenu, gautas likutis, kuris

ekstrahuotas Et₂O bei NaOH ir organinė fazė perplauta druskos tirpalu, išdžiovinta virš Mg SO₄ ir išgarinta, taip gaunant 2.3 g nevalyto produkto. Po išgryninimo impulsine chromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂-heksanas 1:2) gautas metilo 2-fluoro-5-metoksi-4-propilbenzoatas (1.46 g) aliejaus pavidale ¹H BMR (DMSO-d₆) :δ 7.28 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.53 (m, J=7.6 Hz, 2H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H).

¹³C BMR (DMSO-d₆) :δ 164.01 (d, J=4 Hz), 155.21 (d, J=251 Hz), 152.95, 138.30 (d, J=8 Hz), 117.93 (d, J=24 Hz), 115.26 (d, J=11 Hz), 111.75, 55.88, 52.20, 31.32, 21.83, 13.66.

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 226 (M⁺, 100).

2-fluoro-5-hidroksi-4-propilbenzoinė rūgštis

Metilo 2-fluoro-5-metoksi-4-propilbenzoatas (1.27 g, 5.63 mmol) ištirpintas CH₂Cl₂ (20 ml) ir atšaldytas iki -70°C. Pridėta boro tribromido (1.64 ml, 16.9 mmol) ir temperatūra lėtai pakelta iki 0°C per 4.5 valandos. Pridėta metileno chlorido (20 ml) ir 2M NaOH (25 ml), ir mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Pridėta vandens (20 ml), fazės atskirtos, vandeninė fazė ekstrahuota CH₂Cl₂ (20 ml) ir parūgštinta iki pH 1 koncentruota HCl, nusodinant rūgštį. Į mišinį pridėta etilo acetato (50 ml) ir fazės atskirtos. Vandeninė fazė ekstrahuota papildomu EtOAc kiekiu (50ml), ir sujungtos organinės fazės perplautos druskos tirpalu (20 ml), išdžiovintos virš MgSO₄ bei išgarintos, taip gaunant 2-fluoro-5-hidroksi-4-propilbenzoininę rūgštį (1.09 g), lyd. t. 134-135.5 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆) :δ 12.88, (pl, 1H), 9.57 (pl, 1H), 7.23 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.5

Hz, 2H), 1.53 (m, J=7.5 Hz, 2H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H).

¹³C BMR (DMSO-d₆) :δ 164.96 (d, J=3 Hz), 154.38 (d, J=248 Hz), 150.84 (d, J=2 Hz), 135.82 (d, J=7 Hz), 117.44 (d, J=24 Hz), 116.28 (d, J=11 Hz), 116.22, 31.38, 21.79, 13.65.

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 198 (M⁺, 38).

6-fluoro-3-hidroksi-2-nitro-4-propilbenzoinė rūgštis

2-fluoro-5-hidroksi-4-propilbenzoinė rūgštis (500 mg, 2.52 mmol) ištirpinta nitrometane (50 ml), pašildžius iki 40°C, ir pridėta azoto rūgšties (90%, 120 δl, 2.52 mmol). Po 10 minučių 40°C temperatūroje, po to 2 valandų reakcijos kambario temperatūroje, tirpiklis išgarintas. Likutis ištirpintas EtOAc (150 ml), perplautas druskos tirpalu (10 ml), išdžiovintas virš MgSO₄ ir sukonzentruotas iki sausumo, taip gaunant 640 mg nevalyto produkto. Po gryninimo impulsine chromatografija (SiO₂, EtOAc-HOAc 50:1) gauta gryna 6-fluoro-3-hidroksi-2-nitro-4-propilbenzoinė rūgštis (294 mg), lyd. t. 128.0-129.0°C.

¹H BMR (DMSO-d₆) :δ 10.2 (pl, 1H), 7.39 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.55 (m, J=7.5 Hz, 2H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H).

¹³C BMR (DMSO-d₆) :δ 162.49, 151.66 (d, J=245 Hz), 143.69, 138.74 (d, J=5 Hz), 138.17 (d, J=8 Hz), 120.25 (d, J=23 Hz), 113.82 (d, J=21 Hz), 32.44, 21.92, 13.60.

MS (EI, 7-eV): m/z sant. int.) 243 (M⁺, 88).

6-fluoro-3-hidroksi-4-propilantranilo rūgšties hidrochloridas

6-fluoro-3-hidroksi-2-nitro-4-propilbenzoinė rūgštis (274 mg, 1.13 mmol) ištirpinta dioksano (25 ml) ir vandens (40 ml) mišinyje, ir pridėta 5% Pd/C (25 mg).
5 Hidrinama kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje 3 valandas, dar pridedama katalizatoriaus (10 mg), toliau hidrinama per naktį, pašalina katalizatorių prideda dioksano (10 ml) ir naujo katalizatoriaus (30 mg), reakciją vykdo dar 3 valandas, nufiltruoja,
10 tirpiklį išgarina ir gauna 205 g nevalyto produkto. Po gryninimo impulsine chromatografija (SiO₂, EtOAc-HOAc 50:1) gauta 105 g beveik gryno junginio, kuris ištirpintas THF (1.5 ml) ir pridėjus HCl/Et₂O (3M, 3 ml), nusodinta hidrochlorido druska. Druska perplauta
15 Et₂O (3X3 ml) ir, išdžiovinus vakuume, gautas 6-fluoro-3-hidroksi-4-propilantranilo rūgšties hidrochloridas (88 g), lyd. t. 173 °C (skyja).

¹H BMR (DMSO-d₆) :δ 8.27 (pl, 5H), 6.23 (d, J=12.5 Hz),
20 2,48 (t, J=7.6, 2H), 1.49 (m, J=7.5 Hz, 2 H), 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H).

¹³C BMR (DMSO-d₆) :δ 167.40, 155.73 (d, J=246 Hz),
139.64 (d, J=4 Hz), 138.11, 133.93 (d, J=10 Hz), 103.91
25 (d, J=24 Hz), 100.91 (d, J=16 Hz), 31.68, 22.11, 13.82.

MS (EI, 70 eV): m/e sant. int.) 213 (M⁺, 59).

4 pavyzdys A būdas

4,6-dichloro-3-hidroksiantranilo rūgšties gavimas

4,6-dichloro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis

35 4,6-dichloro-3-hidroksibenzoinė rūgštis³ (280 mg, 1.35 mmol) ištirpinta nitroetane (35 ml), pašildant iki 45°C. Pridėta azoto rūgšties (90%, 63 µl, 1.35 mmol) ir

po 4 valandų 45°C temperatūroje tirpiklis išgarintas. Likutis paskirstytas tarp EtOAc (100 ml) ir vandens (5 ml), organinė fazė perplauta druskos tirpalu (5 ml), išdžiovinta virš MgSO_4 ir išgarinta, taip gaunant 327 mg nevalyto produkto. Po gryninimo kolonėlės chromatografija (SiO_2), panaudojant EtOAc 50:1 kaip eliuentą, buvo gauta gryna 4,6-dichloro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (232 mg), lyd. t. 186°C (skyla).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.88 (s, 1H).

^{13}C BMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 163.76, 147.25, 139.03, 133.06, 128.06, 126.28, 118.23.

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 253/251 (M^+ , 34/49).

4,6-dichloro-3-hidroksiantranilo rūgšties hidrochloridas

4,6-dichloro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (223 mg, 0.88 mmol) ištirpinta EtOH (50 ml) ir pridėta Pd/C (10%, 30 mg). Hidrinama atmosferos slėgyje ir kambario temperatūroje 1 valandą, nufiltruoja, tirpiklį išgarina ir gauna 205 mg nevalyto produkto. Išgryninus kolonėlės chromatografija (SiO_2 , EtOAc-HOAc 50:1) gautas likutis, kuris perkristalintas iš MeOH/vandens (0.5/1.5). Išgryninus kolonėlės chromatografija (SiO_2 , EtOAc-HOAc 400:1), laisvas aminos ištirpinamas THF (0.6 ml) ir nusodinamas hidrochloridas, pridėdant HCl/ Et_2O (3M, 1 ml) ir Et_2O (1 ml), gautas 4,6-dichloro-3-hidroksiantranilo rūgšties hidrochloridas (32 mg), lyd. t. 231°C (skyla).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.0 (pl, 5H), 6.68 (s, 1H).

^{13}C BMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 167.15, 140.27, 139.05, 122.49, 121.88, 116.24, 113.99.

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 223/221 (M^+ , 42/65).

5 pavyzdys A būdas

5

4-bromo-6-fluoro-3-hidroksiantranilo rūgšties gavimas

6-fluoro-3-metoksibenzoinė rūgštis

- 10 4-fluoro-3-metilanizolas (1.0 g, 7.1 mmol) ištirpintas piridino (16 ml) ir vandens (32 ml) mišinyje. Pridėta kalio permanganato (3.4 g, 21 mmol), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas, tada paliktas kambario temperatūroje per naktį.
- 15 Nufiltravus ir išsekstrahavus CH_2Cl_2 , vandeninė fazė parūgštinta HCl, nusodinant produktą (440 mg).

1H BMR (CD_3OD) : δ 7.44-7.47 (M, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

20

^{13}C BMR (CD_3OD) : δ 167.55, 158.35 (D, $J=192$ Hz), 156.30, 121.65 (d, $J=8.7$ Hz), 120.63 (d), 118.94 (d, 24,4 Hz), 117.03, 56.59.

25 6-fluoro-3-hidroksibenzoinė rūgštis

- 6-fluoro-3-metoksibenzoinė rūgštis (500 mg, 2.94 mmol) sumaišyta su šviežiai distiliuotu 48% HBr (20 ml) ir šildoma $100^\circ C$ temperatūroje 14 valandų. Vanduo ir HBr išgarinti, ir nevalytas produktas (462 mg) naudojamas be tolesnio gryninimo.
- 30

1H BMR (CD_3OD) : / 7.28-7.29 (m, 1H), 6.92-7.12 (m, 2H);

- 35 ^{13}C BMR (CD_3OD) : δ 167.80, 157.26 (d, $J=249$ Hz), 154.77, 122.52 (d, $J=10.4$ Hz), 120.49 (d, $J=11$ Hz), 118.77 (d, 19 Hz), 118.58.

6-fluoro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis

5 6-fluoro-3-hidroksibenzoinė rūgštis (100 mg, 0.64 mmol)
ištirpinta CH_3NO_2 (10 ml) ir atšaldyta iki 0°C . Pridėta
 HNO_3 (90%, 31 μl , 0.64 mmol), ir reakcija vyko 0°C
temperatūroje 4 valandas, paskui kambario temperatūroje
per naktį. Po išgarinimo ir gryninimo impulsine
10 chromatografija SiO_2 kolonėlėje (toluolas-EtOAc-HOAc)
gautas produktas (22 mg).

^1H BMR (CD_3OD): δ 7.32 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd,
 $J_1=9.3$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H).

15 ^{13}C BMR (CD_3OD): δ 164.97, 153.68 (d, $J=247$ Hz), 148.78,
122.67, 122.56, 122.45, 122.13.

4-bromo-6-fluoro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis

20 6-fluoro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (22 mg,
0.11 mmol) ištirpinta acto rūgštyje (2 ml). Buvo
 pridėta natrio acetato (10 mg, 0.12 mmol) ir Br_2 (10
 μl , 0.19 mmol), ir reakcijos mišinys paliktas kambario
temperatūroje 14 valandų. Temperatūra pakelta iki 50°C ,
25 ir reakcija vyko dar 4 valandas. Išgarinus gautas
likutis, kuris ištirpintas vandenyje, ir, suregulius
pH vandeninė fazė ekstrahuota EtOAc. Organinė fazė
perplauta vandeniu, išgarinta ir gautas nevalytas
produktas, kuris gryninamas impulsine chromatografija
30 SiO_2 kolonėlėje. Po eliucijos su toluolu-EtOAc-HOAc
gautas produktas (23 mg).

^1H BMR (CD_3OD): δ 8.0 (d, $J=8.7$, 1H);

35 MS (EI, 70eV): m/z sant.int.) 279/281 (M^+ , 40/38).

4-bromo-6-fluoro-3-hidroksiantranilo rūgštis

4-bromo-6-fluoro-3-hidroksi-2-nitrobenzoinė rūgštis (22 mg, 0.78 mmol) ištirpinta EtOH (10 ml), ir pridėta PtS_2 (2 mg). Hidrinama kambario temperatūroje atmosferos slėgyje 14 valandų, po to filtruojama, išgarinama ir gautas nevalytas produktas. Iš gryninimo impulsine chromatografija (SiO_2 , toluenas-EtOAc-HOAc) gautas produktas (4 mg).

^1H BMR (CD_3OD): δ 6.44 (d, $J=11.3$ Hz, 1H);

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 249/251 (M^+ , 93/90).

6 pavyzdys (Būdas B)

4-chloro-3-hidroksi-6-trifluorometil-antranilo rūgšties gavimas

1-chloro-2-metoksi-3-nitro-5-trifluorometilbenzolas

2-chloro-6-nitro-4-trifluorometilfenolis⁴ (5.3 g, 22 mmol) ištirpintas acetone (120 ml). Pridėta kalio karbonato (6.1 g, 44 mmol) ir dimetilo sulfato (4.3 ml, 44 mmol), ir tirpalas maišomas 3 valandas 80°C . Tirpiklis išgarintas ir nevalytas produktas ištirpintas EtOAc bei ekstrahuotas 2M NaOH (2) ir druskos tirpalu (2). Išdžiovinus virš MgSO_4 , nufiltravus ir išgarinus gautas rudas aliejus (7.9 g). Išgryninus silikagelio kolonėlėje (EtOZc-toluolas-HOAc 100:100:1) gautas antraštėje nurodytas junginys kaip geltonas aliejus (3.9 g).

^1H BMR (CDCl_3): δ 7.99 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H);

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 257/255 (M^+ , 17/49).

3-chloro-2-metoksi-5-trifluorometilanilinas

1-chloro-2-metoksi-3-nitro-5-trifluorometilbenzolas
5 (3.46 g, 13.5 mmol) ištirpintas MeOH (74 ml). Pridėta druskos rūgštis (2 M, 13 ml, 26 mmol) bei Pd/C (10%, 0.44 g). Hidrinama atmosferos slėgyje ir kambario temperatūroje 1 valandą 30 minučių, filtruojama, tirpiklis išgarinamas ir gautas nevalytas produktas.
10 Išgryninus impulsine chromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂-heksanas 1:2, po to EtOAc-NH₃ 100:0.1) gautas antraštėje nurodytas junginys (3.08 g) aliejaus pavidale.

15 ¹H BMR (CDCl₃): 7.00 (J=1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.95 Hz, 1H), 4.11 (pl s, 2H), 3.87 (s, 3H);

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 227/225 (M⁺, 17/58).

20 **1-chloro-3-izonitrozoacetamido-2-metoksi-5-trifluoro-metilbenzolas**

Chloralhidratas (334 mg, 2.02 mmol) ištirpintas H₂O (6 ml). Pridėtas 3-chloro-2-metoksi-5-trifluorometilani-
25 lino (350 mg, 1.55 mmol) DMF (2 ml), H₂O (2 ml) ir HCl (12 M, 0.14 ml, 1.7 mmol) mišinys. Reakcijos mišinys maišomas 95°C temperatūroje 15 minučių. Pridėta hidroksilamino hidrochlorido (431 mg, 6.21 mmol), ir maišymas tęsiamas 95°C temperatūroje 2 valandas 40
30 minučių. Išgarinus ir išgarinus kartu su ksilolu gautas likutis, kuris ekstrahuotas EtOAc ir H₂O. H₂O fazė neutralizuota iki pH 7 NaHCO₃ (vand., sot.), paskui perplauta EtOAc (2). Sujungtos organinės fazės išdžiovintos virš Na₂SO₄, nufiltruotos ir išgarintos.
35 Nevalytą produktą išgryninus impulsine chromatografija (SiO₂, gradientas EtOAc-heksanas 1:20 1:4) gautas

antraštėje nurodytas junginys (146 mg) baltų miltelių pavidale.

¹H BMR (CD₃OD): 8.57 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H),
5 7.46 (d, 1H), 3.94 (s, 3H);

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 298/296 (M⁺, 18/61).

6-chloro-7-metoksi-4-trifluorometilizatinas

10

1-chloro-3-izonitrosoacetamido-2-metoksi-5-trifluorometilbenzolas (188 mg, 0.63 mmol) ištirpintas H₂SO₄ (konc., 4 ml) ir maišomas 83°C temperatūroje 1 valandą 15 minučių. Reakcijos mišinys supiltas į ledinį vandenį (75 ml). Iš ekstrahavus EtOAc (2 50 ml), išdžiovinus virš Na₂SO₄, nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gautas nevalytas produktas (220 mg). Išgryninus impulsine chromatografija (SiO₂, gradientas EtOAc-heksanas 1:4 4:1) gautas antraštėje nurodytas junginys (13 mg) kaip
20 tautomerų mišinys pagal BMR duomenis.

¹H BMR (CD₃OD): 7.41 ir 7.35 (2s, 1H), 3.95 ir 3.90 (2s, 3H).

25 MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 281/279 (M⁺, 24/77).

4-chloro-3-metoksi-6-trifluorometilantranilo rūgštis

6-chloro-7-metoksi-4-trifluorometilizatinas (13 mg, 0.046 mmol) ištirpintas NaOH (0.68 M, 0.20 ml, 0.13 mmol) ir H₂O (0.20 ml), tada atšaldytas iki 7°C. Per 1 min. įlašinta vandenilio peroksido (30%, 14 ml, 0.14 mmol), ištirpinto NaOH (0.68 M, 0.49 ml, 0.33 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 valandą 15 minučių kambario temperatūroje. Pridėta dar H₂O₂ (10 l) 7°C temperatūroje, ir maišymas tęsiamas kambario temperatūroje 2 valandas. Pridėta acto rūgšties (54 l,

0.94 mmol), bet nuosėdos nepasirodė. Pridėta etilo acetato ir pH buvo padidintas iki 6, pridėjus vandeninio sotaus tirpalo NaHCO_3 . Vandens fazė perplauta EtOAc (3) ir sujungti organiniai sluoksniai išgarinti bei išgarinti kartu su toluenu (2). Išgryninus impulsine chromatografija (SiO_2 , gradientas EtOAc-HOAc 100:1) gautas antraštėje nurodytas junginys (5 mg).

^1H BMR (CD_3OD): 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H);

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 271/269 (M^+ , 17/48).

4-chloro-3-hidroksi-6-trifluorometilantranilo rūgštis

4-chloro-3-metoksi-6-trifluorometilantranilo rūgštis (5 mg, 0.019 mmol) ištirpinta dietilo eteryje (1 ml) ir pridėta HCl (2M, 20 l). Tirpalas išgarintas, po to išgarintas kartu su toluenu. Likutis ištirpintas CH_2Cl_2 (2 ml), atšaldytas iki -60°C , ir pridėta BBr_3 (9 l, 0.092 mmol), po to mišinys buvo maišomas -60°C temperatūroje 3 min., 0°C temperatūroje 3 val ir kambario temperatūroje 6 valandas. Pridėta dar BBr_3 (4 l, 0.04 mmol) -35°C temperatūroje, ir maišymas tęsiamas kambario temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys atšaldytas iki -20°C , ir, pridėjus ledinio NaHCO_3 (2 ml., sot.). maišymas tęsiamas kambario temperatūroje 1 valandą. Pridėta metileno chlorido (2 ml) ir pH buvo sureguliuotas iki 5. Fazės atskirtos ir vandens fazė perplauta EtOAc (3). Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti virš Na_2SO_4 , nufiltruoti ir išgarinti. Nevalytas produktas gryninamas silikagelio kolonėlėje (EtOAc-HOAc 100:1) ir išskirtas antraštėje nurodytas junginys (3 mg).

35

^1H BMR (CD_3OD): δ 6.97 (s, 1H);

MS (EI, 70Ev): m/z sant. int.) 257/255 (M^+ , 0.16/0.54).

7 pavyzdys (E būdas)

5 4,6-dibromo-N-4-(2,4-dimetoksifenil)butil-3- hidroksiantranilo rūgšties gavimas

1-(4-bromobutil)-2,4-dimetoksibenzolas

10 Prekyboje žinomas vario (I) bromidas (7.17 g, 50 mmol)
ir bevandenis ličio bromidas (8.68 g, 100 mmol) pridėti
į bevandenį THF (100 ml). Po smarkaus kratymo gautas
tamsus žalsvas tirpalas. 11.5 ml (5.75 mmol) šio
15 tirpalo buvo pridėta į 1,4-dibromobutano (74.8 g, 346
mmol) mišinį THF (90 ml). Mišinys pašildytas iki 40°C,
ir po to per 45 minutes pridėta 2,4-dimetoksi-
fenilmagnio bromido (115 mmol) THF (100 ml), gauto
standartiniais būdais. Temperatūra nepakilo daugiau
50°C. Sudėjus mišinys maišomas dar 1 valandą 50°C
20 temperatūroje. Reakcijos mišiniui leista atšalti iki
30°C, ir po to jis supiltas į ledinį vandenį (200 ml).
Po intensyvaus maišymo 10 minučių buvo gauta labai
mėlyna spalva. Mišinys ekstrahuotas dietilo eteriu
(2x250 ml), išdžiovintas virš $MgSO_4$ ir išgarintas. 1,4-
25 dibromobutano perteklius distiliuotas ir likutis
praleistas per trumpą silikagelio kolonėlę (heksanas-
EtOAc, 95:5). Išgarinus gautas antraštėje nurodytas
junginys - bespalvis skystis (23.0 g).

30 1H BMR ($CDCl_3$ -d) 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.44-6.39 (m,
2H), 3.79 (s, 6H), 3.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.56 (t,
 $J=7.5$ Hz, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H).

35 ^{13}C BMR ($CDCl_3$ -d) 159.13, 158.24, 129.90, 122.56,
103.74, 98.44, 55.30, 55.22, 33.87, 32.47, 28.56, (dvi
persidengiančios anglys);

MS (EI, 70eV): m/z sant.int.) 274/272 (M^+ , 100/96), 151 (54), 121 (43), 91 (14).

4-(2,4-dimetoksifenil)butilaldehydas

5
1-(4-bromobutil)-2,4-dimetoksibenzolo (11.0 g, 40.2 mmol), natrio hidrokarbonato (6.75 g, 89.3 mmol) ir natrio jodido (9.03 g, 60.2 mmol) mišinys DMSO (80 ml) maišomas 105°C temperatūroje 1.5 val. Reakcijos
10 mišiniui leista šiek tiek atšalti ir po to pridėta ledinio vandens (240 ml). Mišinys ekstrahuotas dietilo eteriu (2x200 ml), perplautas druskos tirpalu (50 ml), išdžiovintas virš $MgSO_4$ ir koncentruotas vakuumė. Likutis gryninamas kolonėlės chromatografija (SiO_2 ,
15 heksanas-EtOAc, 80:20), ir gaunamas antraštėje nurodytas junginys - bespalvis skystis (3.56 g).

1H BMR ($CDCl_3$ -d) 9.74 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.45-6.40 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H),
20 2.59 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.90 (kvintetas, $J=7.4$ Hz, 2H).

^{13}C BMR ($CDCl_3$ -d) 202.91, 159.32, 158.28, 130.14, 121.90, 103.78, 98.44, 55.28, 55.16, 43.25, 28.80,
25 22.50;

MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 208 (M^+ , 31), 164 (44), 151 (100), 121 (76), 91 (16).

30 **4,6-dibromo-N-4-92,4-dimetoksifenil)butil-3-hidroksi-antranilo rūgštis**

4-(2,4-dimetoksifenil)butilaldehydas (62 mg, 0.3 mmol) sausame metanolyje (2 ml) pridėtas į 4,6-dibromo-3-
35 hidroksi-antranilo rūgštis (93 mg, 0.3 mmol) ir Na_2SO_4 (128 mg, 0.9 mmol) mišinį metanolyje (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje.

Pridėta cianoborohidrido (30 mg, 0.48 mmol), ir mišinys maišomas dar 2 valandas. Pridėta koncentruotos acto rūgšties (1 ml), ir tirpiklis išgarintas. Likutis paskirstytas tarp EtOAc (40 ml) ir vandens (5 ml).
 5 Sluoksniai atskirti ir vandeninis sluoksnis prisotintas NaCl (s) bei ekstrahuotas EtOAc (2x20 ml). Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti virš $MgSO_4$ bei išgarinti. Perkristalinus iš EtOAc gauta 24 mg kristalinio produkto. Motininis skystis gryninamas
 10 kolonėlės chromatografija (SiO_2 , EtOAc-heksanas-konc. HOAc 60:4:1), ir taip gauta dar 17 mg produkto. Sujungta perkristalinta iš EtOAc-heksano 60:40 (14 ml). Antraštėje nurodytas junginys gautas baltų kristalų pavidale (28 mg). Lyd. t. (skyla) $>150^{\circ}C$.

15 1H BMR (DMSO- d_6) 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.46 (m, 4H);

20 ^{13}C BMR (DMSO- d_6): δ 168.29, 158.72, 157.78, 142.66, 138.29, 129.68, 122.93, (dvi persidengiančios anglys), 121.91, 111.38, 109.64, 104.26, 98.27, 55.20, 55.01, 44.93, 29.48, 28.53, 26.76;

25 MS (EI, 70eV): m/z sant. int.) 505/503/501 (M^+ , 1/2/1), 461/459/457 (21/42/23), 281/279/277 (26/54/32). Elementų analizė. Apsk.: $C_{19}H_{21}Br_2NO_5$: C, 45.4; H, 4.2; N, 2.8. Rasta: C, 45.0; H, 4.1.; N, 2.6.

30

8 pavyzdys (E būdas)

4,6-dibromo-3-hidroksi-N-(2-tienil)-metilantranilo rūgšties gavimas

35

4,6-dibromo-3-hidroksi-N-(2-tienil)metilantranilo rūgštis

2-tiofenokarboksaldehido (38 mg, 0.34 mmol) tirpalas sausame metanolyje (0.8 ml) pridėtas į 4,6-dibromo-3-hidroksiantranilo rūgšties (105 mg, 0.34 mmol) ir Na₂SO₄ (240 mg, 1.7 mmol) tirpalą metanolyje (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Pridėta natrio cianoborohidrido (32 mg, 0.51 mmol), ir mišinys maišomas dvi dienas kambario temperatūroje. Pridėta koncentruotos acto rūgšties (1 ml), ir tirpiklis pašalintas vakuume. Likutis paskirstytas tarp druskos tirpalo ir EtOAc (20 ml). Sluoksniai atskirti ir organinis sluoksnius buvo ekstrahuotas EtOAc (20 ml). Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti virš MgSO₄ ir sukonzentruoti sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga gryninama kolonėlės chromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂-heksanas-EtOAc-konc. HOAc 30:30:20:3). Po preparatyvinės DESC (H₂O-acetonitrilas-konc.HOAc 50:50:1) gautas antraštėje nurodytas junginys - gelsva kieta medžiaga (17 mg).

¹H BMR (CD₃OD-d₄) 7.26 (dd, J=5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (m, 1H) 6.92 (dd, J=5 Hz, J=5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H);

MS (TSP): m/z sant. int.) 410/408/406 (M⁺, 5/12/7), 234/232 (31/28), 154 (100).

Literatūra

1.Ellis R.C., Whalky W.B., Ball K.J. Chem.Soc., Perkin Trans., 1(13), 1377-82, (Eng), 1976.

2.Sinhababu A.K., Kawase M., Borchardt R.T. Tetrahedron Lett., 28 (36), 4139-42, 1987.

3.Chen A. Eur.Pat.Appl. EP 108526 A2, 16 May 1984.

4.Marhold A., Klauke E., Ger. Offen. DE 2733682, 8
Febr 1979.

Farmakologinių tyrimų būdai

5

Medžiagos

(Karboksi-¹⁴C)3-hidroksinatranilo rūgštis (6 mCi/mmol)
buvo gauta iš Dr. E.Shaskan ir L.Spitznagle
10 (Connecticut universitetas, Farmington, CT, JAV). (³H)
QUIN buvo gauta iš Branduolinių tyrimų centro (Negev,
Izraelis). Visi kiti chemikalai ir reagentai buvo gauti
iš komercinių tiekėjų.

15

Audinių preparatai

Iprastiems bandymams Sprague-Dawley žiurkių patinėliai
(150-200 g) užmušti galvos nukirtimu ir jų smegenys
greitai supjaustytos ant ledo. Visos priekinės smegenys
20 arba atskirtos CNS sritys susmulkintos ultragarsu
keturiose distiliuoto vandens tūriuose (sv./tūr.),
centrifūguotos 50000 g 20 minučių 4°C temperatūroje, ir
gautas supernatantas (viršutinis skysčio sluoksnis)
panaudotas bandymui. Sublasteliniam frakcionavimui
25 naudojamas Mena et al. (1980) būdas, ir surinktos
tokios frakcijos: P1 (branduolių frakcija), P2
(sinoptosomų frakcija), P3 (mikrosomų frakcija), tirpi
(citosolinė frakcija), mielinas, sinaptosomos ir
mitochondrijos. Visos netirpios frakcijos susmulkintos
30 ultragarsu prieš bandymą.

3-HAO aktyvumo matavimas

Iprastiems bandymams 20 µl audinio ekstrakto (ekviv. 5
35 mg pradinio šlapio audinio svorio) inkubuota,
dalyvaujant arba nedalyvaujant inhibitoriui (10-tyje
ml), 37°C temperatūroje 30 minučių tirpale, turinčiame

0.3 mM Fe (SO₄)₂, 38 mM 4-(2-hidroksietil)piperazino-1-etansulfoninės rūgšties (HEPES)/NaOH buferio (pH 6.0) ir 5 μM [14 C] 3 HANA bendrame 195 μl tūryje. Kontroliniai dydžiai gauti tokiose pačiose sąlygose, panaudojant audinį, kuris buvo pašildytas 5 minutes verdančio vandens vonioje. Inkubacija užbaigta, pridedant 50 μL 6% HClO₄, vamzdeliai atšaldyti ledu ir nuosėdos atskirtos 2 min. centrifugavimu Beckman mikrocentrifūga. 220 μl supernatanto buvo praleista per Dowex 50 W (200-400 mešų tinklo akių colyje) katijonų mainų kolonėlę (0.5x2 cm), kuri perplauta 1 ml distiliuoto vandens, kad būtų surinkta pasigaminusi [14C] QUIN. Į eliuentą buvo pridėta 5.5 ml scintiliacijos skysčio, ir jo radioktyvumas nustatytas skystinės scintiliacijos spektrometrija. Preliminariais eksperimentais nustatyta, kad 90-95% [14C] 3HANA buvo surinkta šiuo būdu, tuo tarpu nesureagavusi [14C] 3HANA pasiliko kolonėlėje.

20 **Farmaciniai mišiniai**

Pagal šį išradimą vaistų įvedimas gali būti oralinis, rektalinis ir parenteralus, naudojant, pvz., 1-3000 mg/kg, geriau apie 10-1000 mg/kg, geriau apie 10-10000 mg/kg ir ypač apie 25-250 mg/kg dozėmis, kurios gali būti paskirtos kas 1-4 valandas per dieną. Dozė priklausys nuo įvedimo būdo, ir ypač tinkama bus junginio pagal I formulę vandeninio tirpalo intraveninė infuzija. Suprantama, kad susirgimo laipsnis, paciento amžius ir kiti paprastai gydytojų nagrinėjami faktoriai turės įtakos režimui ir dozėms, skiriamoms konkrečiam pacientui.

Farmaciniai mišiniai, kurių sudėtyje yra šio išradimo junginių, gali būti tabletės, piliulės, kapsulės, sirupai, milteliai arba granulės oraliniam naudojimui; sterilūs parenteraliniai tirpalai arba suspensijos

parenteraliniam naudojimui; arba žvakutės rektaliniam naudojimui.

5 Farmacinių mišinių , kurių sudėtyje yra junginio pagal šį išradimą, pagaminimui dozavimo vienetais oraliniam naudojimui gali būti panaudota, pvz., laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolai, tokie kaip bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas, celiuliozės dariniai, surišiklis, toks kaip želatina
10 arba polivinilpirolidonas, ir tepalas, toks kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietileno glikolis, vaškas, parafinas ir panašiai, ir tai suspaudžiama į tabletes. Jei reikalingos apvilktos tabletės, aukščiau aprašytos tabletės kaip šerdis gali būti apvilktos,
15 pvz., gumiarabiku, želatina, talku, titano dioksidu ir panašiai. Alternatyviai tabletės gali būti apvilktos polimeru, žinomu šios srities specialistui, ištirpintu lakiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje. Į šiuos apvalkalus gali būti pridėtos
20 dažomosios medžiagos, kad galima būtų atskirti tabletes su skirtingomis aktyviomis medžiagomis arba skirtingais aktyvaus junginio kiekiais.

Minkštų želatinos kapsulių paruošimui aktyvi medžiaga
25 gali būti sumaišyta, su, pvz., augaliniu aliejumi arba polietileno glikoliu. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvios medžiagos granules, panaudojant bet kurią aukščiau paminėtą užpildą tabletėms, pvz., laktozę, sacharozę, sorbitą, manitą, krakmolus (pvz.,
30 bulvių krakmolą, kukurūzų krakmolą arba amilopektiną), celiuliozės darinius arba želatiną. Kietos želatino kapsulės taip pat gali būti užpildytos taip pat skystais arba pusiau kietais vaistais.

35 Dozavimo vienetai rektaliniam naudojimui gali būti tirpalai arba suspensijos arba jie gali būti pagaminti žvakučių, kurių sudėtyje yra aktyvios medžiagos

mišinyje su neutraliu riebiu pagrindu, pavidalo arba gali būti želatinos rektalinės kapsulės, susidedančios iš aktyvios medžiagos mišinyje su augaliniu aliejumi arba parafino aliejumi.

5

Skysti preparatai oraliniam naudojimui gali būti sirupų arba suspensijų pavidalo, pvz., tirpalai, kuriuose yra nuo 0.2 iki 20 svorio % aktyvios čia aprašytos medžiagos, užpildui esant iš cukraus, etanolio, vandens, glicerino ir propileno glikolio mišinio. Tokie skysti preparatai gali turėti dažančių, aromatizuojančių medžiagų, sacharino ir karboksimetilceliuliozės kaip tirštinančios medžiagos arba kitų nešiklių žinomų šios srities specialistui.

15

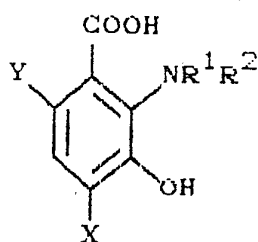
Tirpalai parenteraliam naudojimui injekcijoms gali būti gaminami kaip vandeniniai vandenyje tirpios aktyvios medžiagos farmaciškai priimtinos druskos tirpalai, kurių tinkamesnė koncentracija yra nuo 0.5 iki 10 svorio % aktyvios medžiagos. Tuose tirpaluose gali būti taip pat stabilizuojančių medžiagų ir/arba buferio, ir jie gali būti pagaminti įvairių dozių ampulėmis.

20

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė yra I:

5



I,

10

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus I formulės junginį, kuriame R^1 ir $R^2=H$, $X=Br$ ir $Y=CH_3$; arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

20

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad alkilas, kai R^1 , R^2 , X ir/arba Y yra alkilas; R^1 ir/arba R^2 yra arilalkilas; arba kai X ir/arba Y yra alkoksilas, alkiltio arba fluoralkilas, yra linijinės arba šakotos grandinės žemesnysis alkilas.

25

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X ir/arba Y, kurie yra halogenai, yra parenkami iš jodo, fluoro, chloro ir bromo.

30

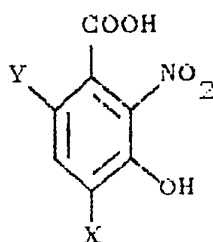
4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad arilas, kai R^1 ir/arba R^2 yra arilas arba arilalkilas; X ir/arba Y yra ariloksilas arba ariltio, yra fenilas, furilas arba tienilo grupė, kurioje žiedas yra galimai pakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu arba halogenu.

35

5. Junginio pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad:

A) tuo atveju, kai R^1 ir $R^2=H$; X ir Y yra vienodi arba
5 skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo,
alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno,
ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , junginį, kurio
formulė yra II:

10



II,

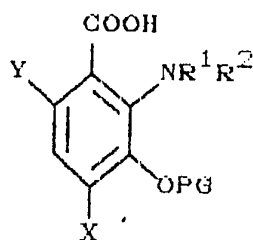
15

kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti A) aukščiau,
redukuoja;

20

B) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi
ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X
ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš
alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio,
25 fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir
 SCF_3 , junginį, kurio formulė yra III:

30



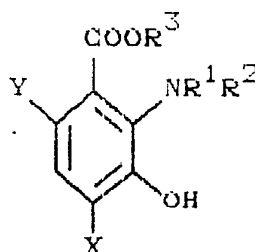
III,

35

kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžti B)
aukščiau, ir PG yra apsauginė grupė, tokia kaip

alkilas, benzilas (Bn), 2-(trimetilsilil)etoksimetilas (SEM), metoksimetilas (MOM) arba 2-metoksietoksimetilas (MEM), deblokuoja;

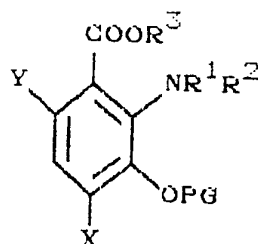
- 5 C) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir
10 SCF_3 , junginį, kurio formulė yra IV:



IV,

- 20 kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta C) aukščiau, ir R^3 yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM ir 2,2,2-trichloretilo, deesterifikuoja;

- 25 D) tuo atveju, kai R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir
30 SCF_3 , junginį, kurio formulė yra V:

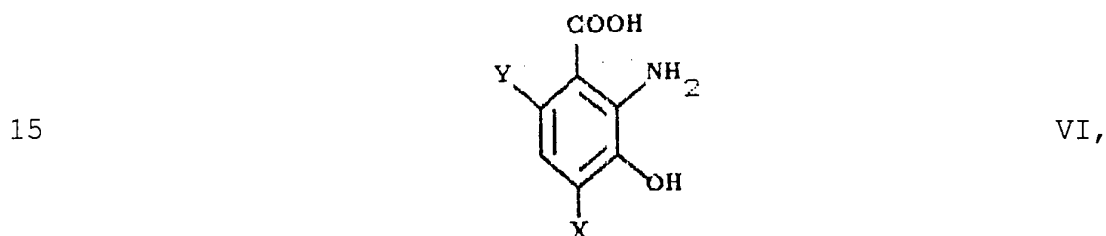


V,

35

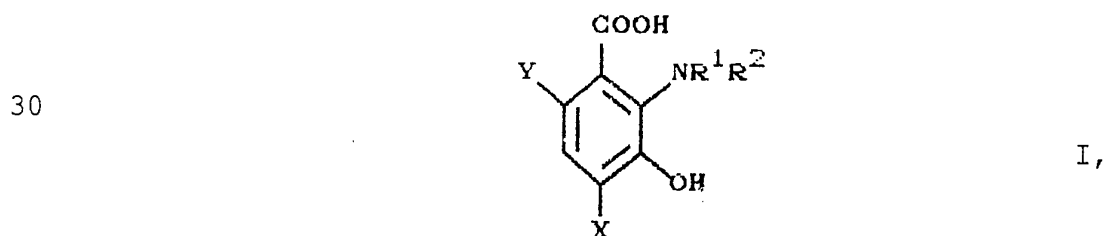
kurioje R^1 , R^2 , X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta D) aukščiau ir R^3 bei PG yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, deesterifikuoja ir deblokuoja; arba

- 5 E) tuo atveju, kai R^1 yra alkilas, arilas arba arilalkilas, $R^2=H$, alkilas, arilas arba arilalkilas; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir
10 SCF_3 , junginį, kurio formulė yra VI:



- 20 kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta E) aukščiau, alkilina.

6. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus ingrediento ir farmaciškai tinkamo nešiklio, b e s i s
25 k i r i a n t i tuo, kad aktyvus ingredientas yra I formulės junginys:

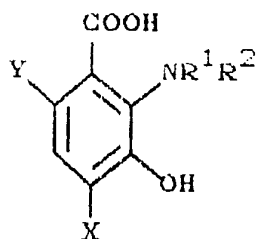


- 35 kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra

vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 .

5 7. Junginio, kurio bendra formulė yra I:

10



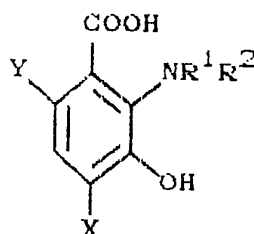
I,

15 kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra
parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra
vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,
ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo,
halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ,
20 panaudojimas terapiniams tikslams.

8. Junginio pagal 7 punktą, panaudojimas
neurodegeneracijos gydymui ir profilaktikai.

25 9. Junginio, kurio bendra formulė yra I:

30



I,

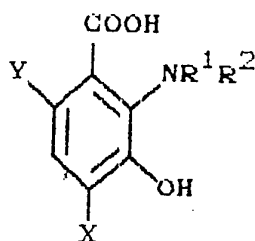
35 kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra
parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra
vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo,

ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ir SCF_3 , panaudojimas medikamentų, skirtų neurodegeneracijos gydymui, gamybai.

5

10. Junginio, kurio bendra formulė yra I:

10



I,

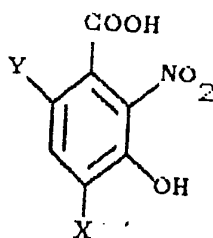
15

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , panaudojimas medikamentų, skirtų neurodegeneracijos profilaktikai, gamybai.

20

11. Junginys, kurio bendra formulė yra II:

25



II,

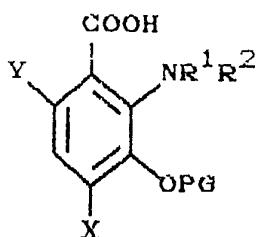
30

kurioje X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ,

35

OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus II formulės junginius, kuriems X ir Y=jodas; X=Br ir Y= CH_3 .

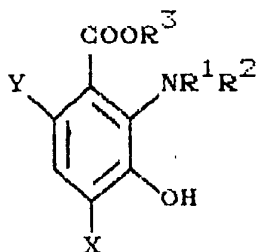
12. Junginys, kurio bendra formulė yra III:



III,

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ir PG yra apsauginė grupė, tokia kaip alkilas, Bn, SEM, MEM arba MOM, išskyrus III formulės junginius, kuriems R^1 ir $\text{R}^2=\text{H}$, X= OCH_3 , Y=Br, Cl arba OCH_3 ir PG= CH_3 .

13. Junginys, kurio bendra formulė yra IV:



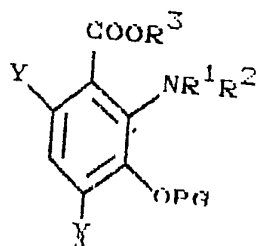
IV,

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , ir R^3

yra parenkamas iš alkilo, Bn, SEM, MEM, MOM bei 2,2,2-trichloretilo.

14. Junginys, kurio bendra formulė yra V:

5



V,

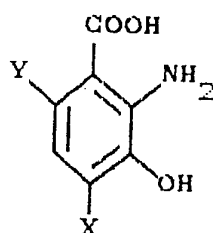
10

kurioje R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš H, alkilo, arilo ir arilalkilo; X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 ; R^3 ir PG yra parenkami iš alkilo, Bn, SEM, MEM ir MOM, išskyrus V formulės junginius, kuriems R^1 ir $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{OCH}_3$, $\text{Y} = \text{Cl}$, PG ir $\text{R}^3 = \text{CH}_3$.

20

15. Junginys, kurio bendra formulė yra VI:

25



VI,

30

kurioje X ir Y yra vienodi arba skirtingi ir yra parenkami iš alkoksilo, ariloksilo, alkilo, alkiltio, ariltio, fluoralkilo, halogeno, ciano, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , OCF_3 ir SCF_3 , išskyrus VI formulės junginį, kuriam $\text{X} = \text{Br}$ ir $\text{Y} = \text{CH}_3$.

35