

(19)



(10) **LT 3396 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3396**

(21) Paraiškos numeris: **IP587**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 09 25**

(60) SU duomenys: **SU 4743295, 1990 02 27**

(31,32,33) Prioritetas: **89400560, 1989 02 28, EP**
89401493, 1989 05 31, EP

(72) Išradėjas:

Graham Charles Crawley, GB

Phillip Neil Edwards, GB

Jean-Marc Marie Maurice Girodeau, FR

(73) Patento savininkas:

ZENECA Limited, 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN, GB

I.C.I. PHARMA, S.A., "Le Gallen", 1 rue des Chauffours, 95022 Cergy Cedex, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

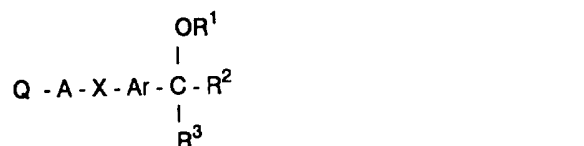
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Heterocikliniai junginiai, jų gavimo būdas ir vaistinė kompozicija

(57) Referatas:

Išradimas skirtas heterociklui pagal I formulę



kurioje Q yra pasirinktinai pakeista 6 narių monociklinė arba 10 narių biciklinė heterociklinė liekana, turinti vieną arba du azoto atomus;

A reiškia (1-6C)-alkilena, (3-6C)-alkenilena, (3-6C)-alkinilena arba ciklo-(3-6C)-alkilena;

X reiškia deguonies atomą, tio-, tionilą, sulfonilą arba imino-grupę;

Ar reiškia fenilena, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus arba

Ar reiškia nebūtinai pakeistą 6 narių heterociklinę liekaną, turinčią iki trijų azoto atomų;

R¹ reiškia vandenilį, (1-6C)-alkilą, (3-6C)-alkenilą, (3-6C)-alkinilą, ciano-(1-4C)-alkilą arba (2-4C)-alkanoilą, arba nebūtinai pakeistą benzoilą; o

R² ir R³ kartu sudaro grupę pagal formulę -A²-X²-A³-, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A² ir A³ prijungti, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų ciklo, kurioje A² ir A³, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, kiekvienas reiškia (1-4C)-alkilena, o X² reiškia deguonies atomą, tio-, tionilą, sulfonilą arba imino-grupę;

arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druska.

Išradimas taip pat skirtas jų gavimo būdams.

Šio išradimo junginiai yra fermento 5-lipooksigenazės inhibitoriai.

Šis išradimas skirtas naujiems heterociklams, kurie yra fermento 5-lipooksigenazės (toliau vadinamo 5-LO) inhibitoriai. Išradimas taip pat skirtas nurodytų heterociklų gavimo būdams, naujoms farmacinėms kompozicijoms, turinčioms sudėtyje minėtus heterociklus, kurie gali būti naudojami įvairių uždegiminių ir/arba alerginių susirgimų gydyme, į kuriuos įjungiami tiesioginiai ir šalutiniai arachidono rūgšties oksidavimo katalizuojamo 5-LO, produktai.

Kaip apibrėžta aukščiau, toliau aprašomi heterociklai yra inhibitoriai 5-LO, kurios fermentas turi būti ištrauktas iš arachidono rūgšties oksidavimo katalizavimo, kad per kaskadinį procesą būtų gauti fiziologiškai aktyvūs leukotrienai, tokie kaip leukotrienas B_4 (LTB_4) ir peptidiniai-lipidiniai leukotrienai, tokie kaip leukotrienas C_4 (LTC_4) ir D_4 (LTD_4) ir įvairūs metabolitai (medžiagų apykaitos produktai).

Biosintetinė priklausomybė ir fiziologinės leukotrienų savybės išdėstytos G.W. Teiloro ir S.R. Klarko žurnale "Bendros kryptys farmakologiniuose moksluose" (G.W. Taylor and S.R. Clarke in Trends in Pharmacological Sciences), 1986, 7, 100-103. Leukotrienai ir jų metabolitai dalyvauja atsirandant ir vystantis įvairiems uždegiminiams ir alerginiams susirgimams, tokiems kaip podagrinės ligos, astma, alerginis rinitas, atopinis dermatitas, psoriazė, širdies-kraujagyslių ir smegenų kraujagyslių pažeidimai ir žarnyno uždegimas. Be to, leukotrienai yra uždegiminių susirgimų mediatoriai (tarpininkai) dėl jų sugebėjimo moduluoti limfocitinę ir leukocitinę funkciją. Kiti arachidono rūgšties fiziologiškai aktyvūs metabolitai, tokie kaip prostaglandinai ir tromboksanai, atsiranda, ciklooksigenazės fermentui veikiant arachidono rūgštį.

Dabar išradimo autoriai atrado, kad kai kurie heterociklai yra efektyvūs fermento 5-LO ir tuo pačiu leukotrienų biosintezės inhibitoriai. Tuo būdu tokie junginiai yra vertingi kaip terapinė priemonė, gydant, pvz., alerginės būklės, psoriazę, astmą, širdies-kraujagyslių ir smegenų kraujagyslių pažeidimus ir/arba uždegimines bei podagrines (artritines) būklės, kurios visiškai arba dalinai yra tarpinė vieno arba daugiau leukotrienų veikimo grandis.

10

Šis išradimas pateikia heterociklą pagal I formulę (pateikta žemiau), kurioje Q yra 6 narių monociklinė arba 10 narių biciklinė heterociklinė liekana, turinti vieną arba du azoto atomus, kurie pasirinktinai gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš halogeno, oksi-, karboksi-, ciano-, amino-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi-, fluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino-, di[(1-4C)-alkil]-amino-, oksi-(1-4C)-alkilo, amino-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino-(1-4C)-alkilo, di-[(1-4C)-alkil]-amino-(1-4C)-alkilo, amino-(2-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi, di[(1-4C)-alkil]-amino-(2-4C)-alkoksi- ir fenil-(1-4C)-alkilo grupių, ir kurioje fenilo grupė nurodytame fenil-(1-4C)-alkilo pakaitė pasirinktinai gali turėti pakaitą, parenkamą iš halogeno, (1-4C)-alkilo ir (1-4C)-alkoksilo, kurioje A yra (1-6C)-alkilenas, (3-6C)-alkenilenas, kurioje X yra oksi-, tio-, sulfinil-, sulfonil- ar imino-grupė, kurioje Ar yra fenilenas, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš halogeno, oksi-, amino-, nitro-, ciano-, ureido-grupės, karbamoilo, (1-4C)-alkilo, (3-4C)-alkeniloksi-, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltio-grupės, (1-4C)-alkilsulfinilo (tionilo), (1-4C)-alkilsulfonilo, (1-4C)-alkilamino-, di[(1-4C)-alkil]-amino- grupės, fluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksikarbonilo, N-[(1-4C)-alkil]-karbomoilo, N,N-di[(1-4C)-alkil]-karbomoilo, (2-4C)-alkanoilamino-, ciano- (1-4C)-alkoksi-, karbamoil-(1-4C)-alkoksi-,

amino-(2-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi-,
di[(1-4C)-alkil]-amino-(2-4C)-alkoksi- ir (1-4C)-
alkoksikarbonil-(1-4C)-alkoksi-grupės; arba

5 Ar yra 6 narių heterociklinė liekana, turinti iki trijų
azoto atomų, kurie gali turėti vieną arba du pakaitus,
parenkamus iš halogeno, oksi-, amino-ciano-grupės, (1-
4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkil-amino- ir
di[(1-4C)-alkil]-amino-grupės;

10 R^1 yra vandenilis, (1-6C)-alkilas, (3-6C)-alkenilas,
(3-6C)-alkinilas, ciano-(1-4C)-alkilas arba (2-4C)-
alkanoilas, arba R^1 yra benzoilas, kuris gali turėti
pakaitą, parenkamą iš halogeno, (1-4C)-alkilo ir (1-
15 4C)-alkoksilo;

ir R^2 , R^3 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri
kartu su anglies, prie kurio A^2 ir A^3 prijungti, atomu
sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų cikle, kurioje
20 A^2 ir A^3 , vienodi arba skirtingi, kiekvienas yra (1-4C)-
alkilenas, o X^2 yra oksi-tio-grupė, sulfinilas,
sulfonilas arba imino-grupė, ir kurios ciklas gali
turėti vieną arba du pakaitus, kurie gali būti vienodi
arba skirtingi, parenkami iš oksi-, (1-4C)-alkilo, (1-
25 4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltio-grupės, (1-4C)-alkil-
tionilo ir (1-4C)-alkilsulfonilo, arba kurios ciklas
gali turėti (1-4C)-alkilendioksilo pakaitą;

arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druską.

30 Pagal papildomą šio išradimo aspektą pateikiamas
heterociklas pagal I formulę, kurioje Q yra 6 narių
biciklinė heterociklinė liekana, turinti vieną arba du
azoto atomus, kurie nebūtinai gali turėti vieną arba du
35 pakaitus, parenkamus iš halogeno, oksi-, okso-,
karboksi-, ciano-, amino-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-
alkoksi-, fluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino,

di[(1-4C)-alkil] -amino-, oksio-(1-4C)-alkilo, amino-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino-(1-4C)-alkilo, di[(1-4C)-alkil] -amino-(1-4C)-alkilo, amino-(2-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi- ir di[(1-4C)-alkil] -amino-(2-4C)-alkoksi-grupės;

A yra (1-6C)-alkilenas, (3-6C)-alkenilenas, (3-6C)-alkinilenas arba ciklo-(3-6C)-alkilenas;

X yra okso-, tio-, sulfinilas, sulfonilas arba imino-grupė;

Ar yra fenilenas, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš halogeno, oksio-, amino-, nitro-, ciano-karbamoilo, (1-4C)-alkilo, (3-4C)-alkeniloksi-, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltio-, (1-4C)-alkiltionilo, (1-4C)-alkilsulfonilo, (1-4C)-alkilamino-, di-[(1-4C)-alkil] -amino-, fluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksikarbonilo, N-[(1-4C)-alkil] -karbamoilo, N,N-di-[(1-4C)-alkil] -karbamoilo, (2-4C)-alkanoilamino-, ciano-(1-4C)-alkoksi-, karbamoil-(1-4C)-alkoksi-, amino-(2-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi-, di-[(1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi- ir (1-4C)-alkoksikarbonil-(1-4C)-alkoksi-grupės; arba

25

Ar yra 6 narių heterociklinė liekana, turinti iki trijų azoto atomų, kurie pasirinktinai gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš halogeno-, oksio-, amino-, ciano-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino- ir di-[(1-4C)-alkil] -amino-grupės;

30

R¹ yra vandenilis, (1-6C)-alkilas, (3-6C)-alkenilas, (3-6C)-alkinilas, ciano-(1-4C)-alkilas arba (2-4C)-alkanoilas arba R¹ yra benzoilas, kuris pasirinktinai gali turėti pakaitą, parenkamą iš halogeno, (1-4C)-alkilo arba (1-4C)-alkoksi-grupės; ir

35

5 R^2 ir R^3 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A^2 ir A^3 prijungti, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų cikle, kurioje A^2 ir A^3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, kiekvienas yra (1-4C)-alkilenas, o X^2 yra okso-, tio-, tionilas, sulfonilas arba imino-grupė, ir kurios ciklas gali turėti vieną arba du pakaitus, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, parenkami iš okso-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkiltio-, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltionilo ir (1-4C)-alkilsulfonilo grupių arba kurios ciklas gali nešti (1-4C)-alkilendioksilo pakaitą;

15 arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druska.

Cheminės formulės, kurios nurodomos šiame aprašyme romėniškais skaičiais, dėl patogumo pateiktos ant atskiro lapo žemiau.

20 Šio išradimo aprašyme bendras terminas "alkilas" reiškia ir linijines, ir šakotas alkilo grupių grandines. Tačiau nurodytos atskiros alkilo grupės, tokios kaip "propilas", yra specifinės tik linijinėms grandinėms, o nuorodos į atskiras šakotas alkilo grupių grandines, tokias kaip "izopropilas", yra tikslios tik šakotoms grandinėms. Analogišką sąlyginį pažymėjimą naudoja ir kitiems bendriems terminams.

30 Turima omenyje, kadangi kai kurie aukščiau aprašyti I formulės junginiai gali egzistuoti optiškai aktyvia arba racemine forma, remiantis buvimu vieno ar daugiau pakaitų, turinčių asimetrinį anglies atomą, į išradimą įeina bet kuri tokia optiškai aktyvi arba raceminė naujų junginių forma, kuri turi savybę inhibuoti 5-LO.

35 Optiškai aktyvių formų sintezė gali būti įgyvendinta pagal standartines organinės chemijos metodikas, gerai žinomas šioje srityje, pvz., optiškai aktyvių pradinių

medžiagų sintezės keliu arba raceminės formos padalinimu. Panašiai inhibuojančios savybės prieš 5-LO gali būti įvertintos pagal standartines laboratorines metodikas, pateikiamas žemiau.

5

Be to, kadangi kai kurie iš aukščiau pateiktų I formulės junginių gali parodyti tautomerijos reiškinių, pvz., I formulės junginys, kurioje Q turi okso- arba oksi- pakaitą, ir kadangi bet kuri formulė, kurios piešinys pateiktas šiame aprašyme, gali būti tik viena iš galimų tautometrinių formų, į išradimo apibrėžtį įeina bet kuri I formulės junginių tautomerinė forma, kuri turi savybę inhibuoti 5-LO, ir neturi apsiriboti kokia nors viena tautomerine forma.

15

Konkrečios radikalų, pateiktų aukščiau, reikšmės yra tos reikšmės, kurios pateiktos žemiau.

Konkreči Q reikšmė, kai Q reiškia 6 narių monociklinę arba 10 narių biciklinę heterociklinę liekaną, turinčią vieną arba du azoto atomus, yra, pvz., piridilas, piridazinilas, pirimidinilas, pirazinilas, chinolilas, cinolinilas, chinazolinilas, chinoksalinilas, ftalazinilas arba naftiridinilas, arba jo hidrintas darinys, toks kaip, pvz., 1,2-dihidropiridilas arba 1,2-dihidrochinolilas. Heterociklinė liekana gali būti prijungta prie bet kurio prieinamo azoto atomo, arba ji gali turėti pakaitą bet kurioje padėtyje, prijungiant jį prie bet kurio prieinamo azoto atomo.

30

Kai Q yra 10 narių biciklinė heterociklinė liekana, turinti vieną arba du azoto atomus, Q gali būti prijungta prie A iš bet kurio iš dviejų biciklinės heterociklinės liekanos ciklų.

35

Geriau, kai Q yra, pvz., 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 3-piridazinilas, 2-pirimidinilas, 4-

pirimidinilas, 5-pirimidinilas, 2-pirazinilas, 2-chinolilas, 3-chinolilas, 5-chinolilas, 6-chinolilas, 7-chinolilas, 1-izochinolilas, 3-izochinolilas, 6-izochinolilas, 7-izochinolilas, 3-cinolilas, 6-cinolilas, 5 7-cinolilas, 2-chinazolilas, 4-chinazolinilas, 6-chinazolinilas, 7-chinazolinilas, 2-chinoksalinilas, 5-chinoksalinilas, 6-chinoksalinilas, 1-ftalazinilas, 6-ftalazinilas, 1,5-naftiridin-2-ilas, 1,5-naftiridin-3-ilas, 1,6-naftiridin-3-ilas, 1,6-naftiridin-7-ilas, 10 1,7-naftiridin-3-ilas, 1,7-naftiridin-6-ilas, 1,8-naftiridin-3-ilas, 2,6-naftiridin-6-ilas arba 2,7-naftiridin-3-ilas.

15 Tinkama halogeno-pakaito, kuris gali būti prie Q, Ar arba R^1 , reikšmė yra, pvz., fluoras, chloras, bromas arba jodas.

20 Tinkama reikšmė (1-4C)-alkiliniui pakaitui, kuris gali būti ant Q, Ar arba R^1 , yra, pvz., metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas arba fluorbutilas.

25 Tinkama reikšmė (1-4C)-alkoksilo pakaitui, kuris gali būti prie Q, Ar arba R^1 , yra, pvz., metoksilas, etoksilas, propoksilas, izopropoksilas arba butoksilas.

30 Tinkama reikšmė fluor-(1-4C)-alkilo pakaitui, kuris gali būti prie Q arba Ar, yra, pvz., fluormetilas, difluormetilas, trifluormetilas, 2-fluoretilas, 2,2,2-trifluoretilas arba pentafluoretilas.

35 Tinkama A reikšmė, kai jis yra (1-6C)-alkilenas, yra, pvz., metilenas, etilenas, etilidenas, trimetilenas, propilidenas arba pentametilenas; kai jis yra (3-6C)-alkenilenas, tinkama reikšmė yra, pvz., 1-propenilenas, 2-metilpropen-1-ilenas, 1-butenilenas arba 2-butenilenas; o kai jis yra (3-6C)-alkinilenas, tinkama reikšmė yra, pvz.,

1-propinilenas, 3-metilpropin-1-ilenas, 1-butinilenas arba 2-butinilenas.

5 Tinkama A reikšmė, kai tai yra ciklo-(3-6C)-alkilenas, yra pvz., ciklopropilidenas, 1,2-ciklopropilenas, cikloheksilidenas arba 1,4-cikloheksilenas.

10 Tinkama Ar reikšmė, kai Ar yra fenilenas, yra, pvz., 1,3-fenilenas arba 1,4-fenilenas.

15 Tinkama Ar reikšmė, kai Ar yra 6 narių heterociklinė liekana, turinti iki trijų azoto atomų, yra, pvz., piridilenas, pirimidinilenas, piridazinilenas arba 1,3,5-triazinilenas. Pageidaujama A reikšmė, kai A yra 6 narių heterociklinė liekana, turinti iki trijų azoto atomų, yra, pvz., 2,4-, 2,5-, 3,5- arba 2,6-piridilenas, 2,4-, 2,5- arba 4,6-pirimidinilenas, 3,5- arba 3,6-piridazinilenas, arba 2,5- arba 2,6-pirazinilenas.

20 Tinkamos reikšmės pakaitams, kurie gali būti prie Q arba Ar, yra, pavyzdžiui:

(1-4C)-alkilaminui:	metilaminas, etilaminas, propilaminas arba butilaminas,
di-[(1-4C)-alkil]-aminui:	dimetilaminas, dietilaminas ir dipropilaminas,
amino-(2-4C)-alkoksilui:	2-aminoetoksilas, 3-aminopropoksilas ir 4-aminobutoksilas,
(1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksilui:	2-metilaminoetoksilas, 3-metilaminopropoksilas ir 2-etilaminoetoksilas,

di[(1-4C)-alkil] -	2-dimetilaminoetoksilas, 3-
amino-(2-4C)-alkoksilui:	dimetilaminopropoksilas ir 2-
	dietilaminoetoksilas,

Tinkamos Q pakaitų reikšmės yra, pvz.,

oksi-(1-4C)-alkilui:	oksimetilas, 1-oksietilais, 2-
	oksipropilas ir 3-oksipropilas,
amino-(2-4C)-alkilui:	aminometilas, 1-aminoetilais,
	2-aminoetilais, 2-aminopropilas
	ir 3-aminopropilas,
(1-4C)-alkilamino-	metilaminometilas, 2-metilami-
(1-4C)-alkilui:	noetilais, 3-metilaminopropilas
	etilaminometilas ir 2-
	etilaminoetilais,
di[(1-4C)-alkil] -	dimetilaminometilas, 2-dime-
amino-(1-4C)-alkilui:	tilaminoetilais, 3-dimetilamino
	propilas, dietilaminometilas
	ir 2-dietilaminoetilais,
fenil-(1-4C)-alkilui:	benzilas, fenetilais, ir 3-
	fenilpropilas,

5

Tinkamos reikšmės pakaitams, kurie gali būti prie A, apima, pvz.:

(3-4C)-alkeniloksilui:	aliloksilas, metilaliloksilas,
	buten-2-iloksilas ir buten-3-
	iloksilas,
(1-4C)-alkiltio:	metiltio, etiltio, propiltio,
	izopropiltio ir butiltio,

(1-4C)-alkiltionilui:	metiltionilas, etiltionilas, propiltionilas, izopropiltionilas ir butiltionilas,
(1-4C)-alkilsulfonilui:	metilsulfonilas, etilsulfonilas, propilsulfonilas, izopropilsulfonilas ir butilsulfonilas,
(1-4C)-alkoksikarbonilui:	metoksikarbonilas, etoksikarbonilas, tretbutoksikarbonilas,
N,N-di[(1-4C)-alkil] - karbamoilui:	N,N-dimetilkarbamoilas ir N,N-dietilkarbamoilas,
(2-4C)-alkanoilaminui:	acetamidas, propionamidas, butiramidas
ciano-(1-4C)-alkoksilui:	cianometoksilas, 2-cianoetoksilas ir 3-cianopropoksilas,
karbamoil-(1-4C)-alkoksilui:	karbamoilmetoksilas, 2-karbamoilmetoksilas ir 3-karbamoilpropoksilas,
(1-4C)-alkoksikarbonil-(1-4C)-alkoksilui:	metoksikarbonilmetoksilas, 2-metoksikarboniletoksilas, etoksikarbonilmetoksilas ir 2-etoksikarboniletoksilas,

Tinkama R^1 reikšmė, kai jis yra (1-6C)-alkilas, yra, pvz., metilas, etilas, propilas, butilas, amilas arba heksilas.

Tinkama R^1 reikšmė, kai jis yra (3-6C)-alkenilas, yra, pvz., alilas, 2-butenilas arba 3-butenilas, o kai jis

yra (3-6C)-alkinilas, yra, pvz., 2-propinilas arba 2-butinilas.

5 Tinkama R^1 reikšmė, kai jis yra (2-4C)-alkanoilas, yra, pvz., acetilas, propionilas ir butirilas.

10 Tinkama R^1 reikšmė, kai jis yra ciano-(1-4C)-alkilas, yra, pvz., cianometilas, 2-cianoetilas, 3-cianopropilas.

15 Kai R^2 ir R^3 kartu sudaro grupę pagal formulę $-A^2-X^2-A^3-$, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A^2 ir A^3 prisijungia, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų cikle, tai tada tinkama reikšmė dėl A^2 arba A^3 , kurie gali būti tie patys arba skirtingi, kai kiekvienas yra (1-4C)-alkilenas, yra, pvz., metilenas, etilenas, trimetilenas arba tetrametilenas.

20 Tinkamos reikšmės vienam arba dviem pakaitams, kurie gali būti nurodytame 4-7 narių cikle, apima, pvz.:

(1-4C)-alkilui:	metilą, etilą, propilą, izopropilą ir butilą,
(1-4C)-alkoksilui:	metoksilą, etoksilą, propoksilą, izopropoksilą ir butoksilą,
(1-4C)- alkiltio:	metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio ir butiltio,
(1-4C)-alkiltionilui:	metiltionilą, etiltionilą, propiltionilą, izopropiltionilą ir butiltionilą,
(1-4C)-alkilsulfonilui:	metilsulfonilą, etilsulfonilą, propilsulfonilą, izopropil- sulfonilą ir butilsulfonilą,

(1-4C)-alkilendioksilui: metilendioksilą ir
etilendioksilą.

Tinkama farmaciškai priimtina šio išradimo heterociklo druska, kada heterociklas yra bazinio pobūdžio, yra rūgščių, pvz., neorganinės arba organinės rūgštys, 5
pvz., vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sieros, fosforo, trifluoracto, citrinos arba maleino rūgščių, prijungimo druska. Be to, tinkama farmaciškai priimtina šio išradimo heterociklo, kai jis turi pakankamai rūgštų charakterį (pvz., šio išradimo heterociklas, 10
kuris turi karboksilo grupę), druska yra šarminio metalo druska, pvz., natrio arba kalio druska, šarminio žemės metalo druska, pvz., kalcio arba magnio druska, amonio druska arba druska su organine baze, kuri yra fiziologiškai priimtinas kationas, pvz., druska su 15
metilaminu, dimetilaminu, trimetilaminu, piperidinu, morfolinu arba tris-(2-oksietil)-aminu.

Įdomiausi nauji šio išradimo junginiai yra, pvz., heterociklai pagal I formulę, kurioje:

20
a) Q yra 2-piridilas, 3-piridilas, 3-piridazinas, 2-pirimidinilas arba 2-pirazinilas, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro, oksio-, ciano-, metilo, metoksi-grupės ir triftormetilo; A, X, Ar, R¹, 25
R² ir R³ turi bet kurią iš reikšmių, apibrėžtų aukščiau;

b) Q reiškia 2-piridilą, 3-piridilą, 4-piridilą, 2-pirimidilą arba 2-pirazinilą; A reiškia 1-propenileną arba 1-propinileną; X reiškia oksio grupę, o Ar, R¹, R² 30
ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;

c) Q reiškia 2-chinolilą, 3-chinolilą, 6-chinolilą, 7-chinolilą, 3-izochinolilą, 6-izochinolilą, 7-izochinolilą, 3-cinolilą, 2-chinazolinilą, 6-

- chinazolinilą, 2-chinoksalinilą, 6-chinoksalinilą, 6-ftalazinilą, 1,7-naftaridin-3-ilą, 1,7-naftiridin-6-ilą, 1,8-naftiridin-3-ilą arba 2,7-naftiridin-3-ilą, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, oksi-, okso-, ciano, metilo, metoksi-grupės ir trifluormetilo; o A, X, Ar, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- d) Q reiškia 3-chinolilą, 5-chinolilą, 6-chinolilą, 7-chinolilą, 1-izochinolilą, 3-izochinolilą, 2-chinazolinilą, 6-chinazolinilą arba 6-chinoksalinilą, kuris gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, oksi-, okso-, metilo, etilo, propilo, trifluormetilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilamino etilo ir benzilo; A, X, Ar, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- e) Q reiškia 1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-6-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-7-ilą, 3,4-dihidro-4-oksochinazolin-6-ilą, 1,2-dihidro-2-okso-1,7-naftiridin-3-ilą arba 1,2-dihidro-2-okso-1,8-naftiridin-3-ilą, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, ciano-, metilo, metoksi-grupės ir trifluormetilo, o A, X, Ar, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- f) Q reiškia 1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-5-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-6-ilą arba 1,2-dihidro-2-oksochinoliną, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, metilo, etilo, propilo, trifluormetilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilaminoetilo ir benzilo; A, X, Ar, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- g) Q reiškia 1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-5-ilą, 1,2-dihidro-oksochinolin-6-ilą arba 1,2-dihidro-2-iksochinolin-7-ilą, kuris neša

1-pakaitą, parenkamą iš metilo, etilo, propilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilaminoetilo ir benzilo, ir kuris gali turėti pakaitą, parenkamą iš fluoro, chloro ir triftormetilo; A, X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš
5 aukščiau apibrėžtų reikšmių;

h) Ar reiškia metileną, etileną, trimetileną, 1-propeniliną, 2-metilprop-1-enileną arba 1-propinileną, A, X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš aukščiau
10 apibrėžtų reikšmių;

i) A reiškia metileną, 1-propenileną ir 1-propinileną; Q, X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
15

j) X yra oksi-grupė, o Q, A, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;

k) X oksi-grupė arba imino-grupė; Q, A, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
20

l) Ar reiškia 1,3-fenileną arba 1,4-fenileną, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš fluoro, chloro, oksi-, amino-, nitro-, metilo-, metoksi-, metiltio-,
25 metiltionilo, metilsulfonilo, metilamino-, dimetilamino, trifluormetilo, acetamido-, cianometoksi- ir karbamoilmetoksi-grupės; Q, A, X, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;

m) Ar reiškia 1,3-fenileną arba 1,4-fenileną, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, oksi-, amino-, nitro-, ureido-, metilo, metoksi-, dimetilamino-, trifluormetilo, acetamido- ir cianometoksi-grupės; Q, A, X, R^1 , R^2 ir R^3 turi bet
30
35 kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;

- n) Ar reiškia 2,4-, 2,5-, 3,5- arba 2,6-piridileną arba 4,6-pirimidinileną, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro, metilo ir metoksi grupės; A, X, Q, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
5
- o) Ar reiškia 3,4-piridileną ir 3,5-piridazinileną; A, X, Q, R¹, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
10
- p) R¹ reiškia vandenilį, metilą, etilą, alilą, 2-propinilą arba cianometilą; A, Q, X, Ar, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- r) R¹ reiškia metilą, etilą, alilą arba 2-propinilą; A, Q, X, Ar, R² ir R³ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
15
- s) R² ir R³ kartu sudaro grupę pagal formulę -A²-X²-A³-, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio prisijungia A² ir A³, sudaro ciklą, turintį 4-7 atomus cikle, kurioje A² ir A³ gali būti vienodi arba skirtingi ir kiekvienas reiškia metileną, etileną, trimetileną arba tetrametileną, o X² reiškia metileną, etileną, trimetileną arba tetrametileną, o X² reiškia deguonies atomą, tio-, tionilą arba sulfonilą ir kurios (grupės) ciklas gali turėti pakaitą, parenkamą iš oksio-, metilo, metoksi-, etoksi-, metiltio-, metiltionilo, metilsulfonilo ir metilendioksi-grupės; A, X, Ar, R¹, Q
20
25
30 turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;
- t) R² ir R³ kartu sudaro grupę pagal formulę -A²-X²-A³-, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio prisijungia A² ir A³, sudaro ciklą, turintį nuo 5 iki 7 atomų cikle, kurioje A² ir A³, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, ir kiekvienas iš jų yra metilenas, etilenas arba trimetilenas, o X² reiškia oksigrupę, ir kurios
35

ciklas gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš oksi-, metilo, etilo ir metoksi-grupės; A, Q, X, Ar, R¹ turi bet kurią iš aukščiau apibrėžtų reikšmių;

5 arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druska.

Ypatingas šio išradimo junginys apima heterociklą pagal I formulę, kurioje Q yra piridilas, pirimidinilas, pirazinilas, chinolilas, izochinolilas, chinazolinilas
10 arba chinoksalinilas, kuris pasirinktinai gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, oksi-, okso-, metilo, etilo, propilo, triftormetilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilaminoetilo ir benzilo; kurioje A reiškia metilena, 1-propenilina arba
15 1-propinilena; kurioje X reiškia oksi grupę arba imino-grupę; kurioje Ar reiškia 1,3-fenilena arba 1,4-fenilena, kuris pasirinktinai gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro-, oksi-, amino-, nitro-, ureido-, metilo-, metoksi-, dimetilamino-,
20 trifluormetilo, acetamido- ir ciano-metoksi-grupės arba Ar reiškia 3,5-piridilena arba 3,5-piridazinilena, kurioje R¹ reiškia metilą, etilą, alilą arba 2-propinilą; ir kurioje R², R³ kartu sudaro grupę pagal formulę -A²-X²-A³-, kuri kartu su anglies atomu, prie
25 kurio prisijungia A² ir A³, sudaro ciklą, turintį nuo 5 iki 7 atomų cikle, kurioje A² ir A³ gali būti vienodi arba skirtingi, ir kiekvienas iš jų reiškia metilena, etilena arba trimetilena, o X² reiškia oksi grupę, ir kurios ciklas gali nešti vieną arba du pakaitus,
30 parenkamus iš oksi-, metilo, etilo ir metoksi-grupės; arba farmaciškai priimtina jo druską (heterociklo).

Papildomai ypatingą šio išradimo junginį apima heterociklas pagal I formulę, kurioje Q yra 2-
35 piridilas, 3-piridilas, 3-piridazinilas, 2-pirimidinilas arba 2-pirazinilas, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro-, oksi-, ciano-,

metilo, metoksi-grupės ir trifluormetilo, arba Q
 reiškia 2-chinolilą, 3-chinolilą, 6-chinolilą, 7-
 chinolilą, 3-izochinolilą, 6-izochinolilą, 7-
 izochinolilą, 3-cinolilą, 2-chinazolinilą, 6-
 5 chinazolinilą, 2-chinoksalinilą, 6-chinoksalinilą, 6-
 ftalazinilą, 1,7-naftiridin-3-ilą, 1,7-naftiridin-6-
 ilą, 1,8-naftiridin-3-ilą arba 2,7-naftiridin-3-ilą,
 kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš
 fluoro, chloro, oksio-, okso-, ciano-, metilo, metoksi-
 10 grupės ir trifluormetilo; A reiškia metilena, etilena,
 trimetilena, 1-propenilena, 2-metilprop-1-enilena arba
 1-propinilena; X reiškia oksio-grupę; Ar reiškia 1,3-
 fenilena arba 1,4-fenilena, kuris pasirinktinai gali
 turėti vieną pakaitą, parenkamą iš fluoro, chloro,
 15 oksio-, amino-, nitro-, metilo, metoksi-, metiltio-,
 metiltionilo, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino,
 trifluormetilo, acetamido, cianometoksi ir
 karbamoilmetoksi-grupės arba Ar reiškia 2,4-, 2,5-,
 3,5- arba 2,6-piridilena, kuris pasirinktinai gali
 20 turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro, metilo ir
 metoksi-grupės; R¹ reiškia metilą, etilą, alilą arba 2-
 propinilą; o R² ir R³ kartu sudaro formulės -A²-X²-A³-,
 kuri kartu su anglies atomu, prie kurio prisijungia A²
 ir A³, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų ciklo,
 25 kurioje A² ir A³ gali būti vienodi arba skirtingi, ir
 kiekvienas jų reiškia metilena, etilena, trimetilena
 arba tetrametilena, o X² reiškia oksigrupę, tio-,
 sulfinilą arba sulfonilą, ir kurios ciklas gali nešti
 pakaitą, parenkamą iš oksio-, metilo, metoksi-, etoksi-,
 30 metiltio-, metiltionilo, metilsulfonilo ir
 metilendioksi-grupės; arba farmaciškai priimtina jo
 (heterociklo) druska.

Papildomas ypatingas šio išradimo junginys apima
 35 heterociklą pagal I formulę, kurioje Q reiškia 3-
 chinolilą, 5-chinolilą, 6-chinolilą, 7-chinolilą, 3-
 izochinolilą, 2-chinazolinilą, 6-chinazolinilą arba 6-

chinoksalinilą, kuris gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš fluoro, oksi-, okso-grupės, metilo, etilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilaminoetilo arba benzilo; kurioje A yra metilenas; kurioje X reiškia
5 oksigrupę arba imino-grupę; kurioje Ar reiškia 1,3-fenileną arba 1,4-fenileną, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, oksi-, amino-, ureido-, metoksi-, trifluormetilo ir ciano-metoksi grupės, arba Ar reiškia 3,5-piridileną; kurioje R¹ yra
10 metilas, etilas arba alilas; ir kurioje R² ir R³ kartu sudaro formulės -A²-X²-A³- grupę, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio prisijungia A² ir A³, sudaro ciklą, turintį 5 arba 6 atomus cikle, kuriame A² reiškia etileną, A³ reiškia metileną arba etileną, o X² reiškia
15 oksi-grupę, ir kurios ciklas gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš oksi-, metilo ir metoksi grupės;

arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druską.

20 Šio išradimo tinkamesnis junginys apima heterociklą pagal I formulę, kurioje Q reiškia 6-chinolilą, 3-izochinolilą, 2-chinazolinilą, 6-chinazolinilą, 6-chinoksalinilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-ilą, 1,2-
25 dihidro-2-oksochinolin-5-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-6-ilą, 1,2-dihidro-2-oksochinolin-7-ilą, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, metilo, etilo, 2-fluoretilo, 2-dimetilaminoetilo ir benzilo;

30 kurioje A reiškia metileną;

kurioje X reiškia oksi-grupę;

kurioje Ar reiškia 1,3-fenileną arba 1,4-fenileną,
35 kuris pasirinktinai gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, amino-, ureido-, metoksi-grupės ir trifluormetilo;

kurioje R^1 yra metilas, etilas arba alilas; ir kurioje R^2 ir R^3 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A^2 ir A^3 prisijungia, sudaro ciklą, turintį 5 arba 6 atomus cikle, kurioje A^2 yra etilenas, A^3 reiškia metilena arba etilena, o X^2 reiškia oksigrupę, ir kurios ciklas gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš okso-, metilo ir metoksi-grupės;

10

arba farmaciškai priimtina jo druską.

Papildomas tinkamesnis šio išradimo junginys yra heterociklas pagal I formulę, kurioje Q reiškia 1,2-dihidro-oksochinolin-3-ilą arba 1,2-dihidro-2-oksochinolin-6-ilą, kuris turi I-pakaitą, parenkamą iš metilo, etilo, 2-fluoretilo ir benzilo; kurioje A reiškia metilena;

20

kurioje X reiškia oksigrupę;

kurioje Ar reiškia 1,3-fenilena, kuris gali nešti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš fluoro, amino-grupės ir trifluormetilo;

25

kurioje R^1 reiškia metilą, etilą arba alilą; ir kurioje R^2 ir R^3 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio prisijungia A^2 ir A^3 , sudaro ciklą, turintį 5 arba 6 atomus cikle, kurioje A^2 reiškia etilena, A^3 reiškia metilena arba etilena, o X^2 reiškia oksigrupę, ir kurios ciklas gali turėti pakaitą, išsidėsčiusį alfa-padėtyje prie X^2 ;

35

arba farmaciškai priimtina jo druska.

Konkretūs šio išradimo tinkamesni junginiai yra, pvz., tokie I formulės heterociklai arba farmaciškai priimtinos jų druskos:

- 5 4-metoksi-4-[3-(2-piridil)-prop-2-in-1-iloksi]-fenil]-tetrahidropiranas,
- 4-[5-fluor-3-(3-(2-piridil)-propi-2-in-1-iloksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 10 4-[5-fluor-3-(chinoksalin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- (2RS,4SR)-4-[5-fluor-3-(chinoksalin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksi-2-metiltetrahidropiranas,
- 15 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-3-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 20 4-[5-fluor-3-(6-chinolilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 25 4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 4-aliloksi-4-[5-ftor-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidropiranas,
- 30 4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-(2-floretil)-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,
- 35 4-[2,5-difluor-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas,

- 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-
5-trifluormetilfenil] -4-metoksitetrahidropiranas,
- 5 4-aliloksi-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-
ilmetoksi)-5-trifluormetilfenil] -tetrahidropiranas,
- (2RS, 4SR) -4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-
6-ilmetoksi)-fenil] -4-metoksi-2-metiltetrahidropiranas,
- 10 (2RS, 4SR) -4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-etil-2-
oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil] -4-metoksi-2-
metiltetrahidropiranas,
- 15 (2RS, 4SR) -4-[5-amino-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-
oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil] -4-metoksi-2-
metiltetrahidropiranas,
- (2S, 4R) -4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-
ilmetoksi)-fenil] -4-metoksi-2-metiltetrahidropiranas,
- 20 (2S, 4R) -4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-
oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil] -4-metoksi-2-
metiltetrahidropiranas,
- 25 (2RS, 4SR) -3-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-etil-2-
oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil] -3-metoksi-2-
metiltetrahidropiranas.

Šio išradimo junginys, apimantis I formulės
30 heterociklą, arba jo farmaciškai priimtina druska gali
būti gauti bet koku būdu, kuris žinomas kaip tinkamas
giminingų pagal struktūrą junginių gavimui. Tokios
metodikos siūlomos kaip papildomas šio išradimo
ypatumas ir paaiškinamos toliau einančiais pavyzdžiais,
35 kuriuose, jei specialiai nenurodyta, Q, A, X, Ar, R¹, R²
ir R³ įgyja vieną iš aukščiau apibrėžtų reikšmių.

(a) II formulės junginio alkilinimas, dalyvaujant tinkamam reagentui, formulės Q-A-Z junginiu, kur Z reiškia pakeičiamą grupę; prie sąlygos, kad kai nariuose Q, Ar, R¹, R² arba R³ yra amino-, imino-, alkilamino-, oksio- arba karboksilinė grupė, bet kuri amino-, imino, alkilamino- arba karboksilinė grupė apsaugojama įprasta apsaugine grupe ir bet kuri oksio-grupė gali būti apsaugota įprasta apsaugine grupe, arba atvirkščiai - jokiai oksio-grupei nereikia apsaugos; po ko bet kuri nepageidaujama apsauginė grupė nariuose Q, Ar, R¹, R² arba R³ pašalinama įprastais būdais.

Tinkama pakeičiama grupė Z yra, pvz., halogenido, sulfoniloksi- arba oksio-grupė, pvz., chlor-, brom-, jod-, metansulfoniloksi- arba toluen-para-sulfoniloksi-grupė.

Tinkamas reagentas alkilinimo reakcijai, kai Z yra halogenido arba sulfoniloksi-grupė, yra, pvz., tinkama bazė, pvz., karbonatas, hidroksidas arba šarminio ar žemės šarminio metalo hidridas, pvz., natrio karbonatas, kalio karbonatas, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio hidridas arba kalio hidridas. Alkilinimo reakcija geriau įvykdoma atitinkamame inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, pvz., N,N-dimetilsulfoksido, acetone, 1,2-dimetoksietane arba tetrahidrofurane, temperatūrai esant -10-150°C ribose, geriau maždaug kambario temperatūrai.

Tinkamas reagentas alkilinimo reakcijai, kada Z yra hidroksi grupė, yra, pvz., reagentas, gaunamas sąveikaujant formulės Q-A-OH junginiui su azodikarboninės rūgšties (1-4C)-alkilo eteriu, dalyvaujant triarilfosfinui, pvz., su azodikarboninės rūgšties dietilo eteriu, dalyvaujant trifenilfosfinui. Alkilinimo reakcija geriau atliekama atitinkamame inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, pvz., acetone,

1,2-dimetoksietane arba tetrahidrofurane, temperatūrai esant $10^{\circ}\text{--}80^{\circ}\text{C}$ ribose, pageidaujama, esant maždaug kambario temperatūrai.

5 Tinkama apsauginė grupė amino-, imino- arba alkil-
amino-grupei yra, pvz., acilo grupė, pvz., (1-4C)-
alkanoilo grupė (ypač acetilo), (1-4C)-alkoksikarbonilo
10 grupė (ypač metoksikarbonilo, etoksikarbonilo arba
tret-butoksikarbonilo), arilmetoksikarbonilo grupė
(ypač benziloksikarbonilo grupė) arba aroilo grupė
(ypač benzoilo). Sąlygos apsauginės grupės pašalinimui
aukščiau nurodytoms apsauginėms grupėms neišvengiamai
skiriasi, parenkant apsauginę grupę. Tokiu būdu, pvz.,
acilo grupė, tokia kaip alkanoilo, alkoksikarbonilo
15 arba aroilo grupė gali būti pašalinta, pvz., hidrolize
su atitinkama baze, tokia kaip šarminio metalo
hidroksidas, pvz., ličio arba natrio hidroksidas. Iš
kitos pusės, acilo grupė, tokia kaip tret-
butoksikarbonilo grupė, gali būti pašalinta, pvz.,
20 apdorojant tinkama rūgštimi, tokia kaip vandenilio
chlorido, sieros, fosforo arba trifluoracto rūgštis, o
arilmetoksikarbonilo grupė, tokia kaip benziloksikarbonilo
grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrinant virš
katalizatoriaus, tokio kaip paladis/medžio anglis.

25 Iš kitos pusės, tinkama apsauginė grupė amino grupei,
pvz., benzilideno grupė, gaunama, sąveikaujant aminogrupei
ir benzaldehidui, tokiam kaip, pvz., pats benzaldehidas.
Benzaldehido apsauginė grupė gali būti pašalinta, pvz.,
30 oksiduojama hidrolize, dalyvaujant atitinkamai
rūgščiai, tokiai kaip vandenilio chlorido, sieros arba
fosforo rūgštis. Tinkamas oksidatorius yra, pvz.,
šarminio arba žemės šarminio metalo cianatas, toks,
kaip, pvz., natrio arba kalio cianatas.

35 Tinkama apsauginė grupė karboksilo grupei yra, pvz.,
esterinanti grupė, pvz., (1-4C)-alkilo grupė (ypač

metilo arba etilo) arba arilmetilo grupė (ypač benzilo). Sąlygos apsauginės grupės pašalinimui aukščiau nurodytoms apsauginėms grupėms neišvengiamai skiriasi, parenkant apsauginę grupę. Taip, pvz.,
5 esterinanti grupė, tokia kaip alkilo arba arilmetilo grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrolizės būdu, naudojant atitinkamą bazę, tokia kaip šarminio metalo hidroksidas, pvz., ličio arba natrio hidroksidas. Iš kitos pusės, esterinanti grupė, tokia kaip arilmetilo
10 grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrinant virš katalizatoriaus, tokio kaip paladis/medžio anglis.

Tinkama apsauginė grupė hidroksi-grupei yra, pvz., acilo grupė, pvz., (1-4C)-alkanoilo grupė (ypač
15 acetilo, aroilo grupė (ypač benzoilo) arba arilmetilo grupė (ypač benzilo). Sąlygos apsauginės grupės pašalinimui aukščiau nurodytoms apsauginėms grupėms neišvengiamai skiriasi, parenkant apsauginę grupę. Taip, pvz., acilo grupė, tokia kaip alkanoilo arba
20 aroilo grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrolizės būdu, naudojant atitinkamą bazę, tokia kaip šarminio metalo hidroksidas, pvz., ličio arba natrio hidroksidas. Arba arilmetilo grupė tokia kaip benzilo grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrinant virš
25 katalizatoriaus, tokio kaip paladis/medžio anglis.

II formulės pradinės medžiagos gali būti gautos, naudojant įprastas organinės chemijos metodikas. Tokių pradinių medžiagų gavimo pavyzdžiai aprašyti
30 pridedamuose neapribojančiuose pavyzdžiuose, kurie pateikiami tik kaip iliustracijos. Kitos būtinos pradinės medžiagos gaunamos, naudojant analogiškas metodikas, kurios aprašomos jų modifikacijų būdu, kas yra chemiko-organiko įprasto meistriškumo ribose. Taip,
35 pvz., II formulės pradinė medžiaga gali būti gauta, pvz., pašalinant III formulės, kurioje R^4 yra apsauginė

grupė, o X , Ar , R^1 , R^2 ir R^3 turi aukščiau aprašytas reikšmes, apsaugoto heterociklo apsaugą.

- Tinkama apsauginė grupė R^4 yra, pvz., arilmetilo grupė (ypač benzilo), tri-(1-4C)-alkilsililo grupė (ypač trimetilsililo arba tret-butildimetilsililo), arildi-(1-4C)-alkilsililo grupė (ypač dimetilfenilsililo), (1-4C)-alkilo grupė (ypač metilo), (1-4C)-alkoksimetilo grupė (ypač metoksimetilinė) arba tetrahidropirano grupė (ypač tetrahidropiran-2-ilinė). Sąlygos apsauginės grupės pašalinimui aukščiau nurodytoms apsauginėms grupėms neišvengiamai skiriasi, parenkant apsauginę grupę. Taip, pvz., arilmetilo grupė, tokia kaip benzilo grupė, gali būti pašalinta, pvz., hidrinant virš katalizatoriaus, tokio kaip paladis/medžio anglis. Iš kitos pusės, trialkilsililo arba arildialkilsililo grupė, tokia kaip tret-butildimetilsililo arba dimetilsililo ar dimetilfenilsililo grupė, gali būti pašalinta, pvz., apdorojant atitinkama rūgštimi, tokia kaip vandenilio chlorido, sieros, fosforo arba trifluoracto rūgštis, arba šarminio metalo arba amonio fluoridu, tokiu kaip natrio fluoridas arba geriau tetrabutilamonio fluoridas. Arba alkilo grupė gali būti pašalinta, apdorojant metalo (1-4C)-alkilsulfidu, pvz., tokiu kaip natrio etiltiolatas, arba, pvz., apdorojant šarminio metalo diarilfosfidu, tokiu kaip ličio difenilfosfidas arba, pvz., apdorojant boro arba aliuminio trihalogenidu, tokiu kaip boro tribromidas. Iš kitos pusės, (1-4C)-alkoksimetilo grupė arba tetrahidropirano grupė gali būti pašalinta, apdorojant atitinkama rūgštimi, tokia kaip vandenilio chlorido arba trifluoracto rūgštimi.
- Apsauginė grupė R^4 gali būti, pvz., tri-(1-4C)-alkilsililo grupė, kuri gali būti pašalinta, tuo tarpu, kai apsauginė bet kuriai amino-, imino-, alkilamino-,

karboksilo arba oksigrupei, esančiai Ar, R^1 , R^2 arba R^3 , išlieka.

5 III formulės pradinė apsauginė medžiaga gali būti gauta standartinėmis organinėmis metodikomis, kaip pateikiama pridedamuose neapribojančiuose pavyzdžiuose. Taip, pvz., apsaugota III formulės, kurioje R^4 turi aukščiau apibrėžtą reikšmę, pradinė medžiaga gali būti gauta, alkilinant IV formulės tretinį alkoholį alkilinančia
10 priemone pagal formulę R^1-Z , kurioje Z yra pakeičiama grupė, kuri apibrėžta aukščiau, išskyrus hidroksigrupę, dalyvaujant atitinkamai bazei, kaip apibrėžta aukščiau, su sąlyga, kad bet kuri amino-, imino-, alkilamino- arba hidroksi- grupė nariuose Ar, R^2 arba R^3
15 apsaugoma įprasta apsaugine grupe.

IV formulės pradinės medžiagos tretinis alkoholis gali būti gautas, paveikiant formulės $R^4-X-Ar-Z$, kurioje R^4 ir Ar turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, o Z yra
20 halogeno grupė, kaip apibrėžta aukščiau, junginį ir su sąlyga, kad bet kokia amino-, alkilamino- arba hidroksi- grupė naryje Ar apsaugoma įprasta apsaugine grupe, arba metaloorganiniu junginiu pagal formulę R^5-M , kur R^5 yra (1-6C)-alkilo grupė, tokia kaip butilas,
25 o M yra metalo grupė, pvz., litis, kad būtų gautas formulės $R^4-X-Ar-M$ metaloorganinis junginys, arba metalu, tokiu kaip magnis, kad būtų gautas formulės $R^4-X-A-M-Z$ metaloorganinis junginys; po ko bet kuris iš šių metaloorganinių junginių gali būti paveiktas
30 formulės R^2-CO-R^3 ketonu, kur R^2 ir R^3 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, ir su sąlyga, kad bet kuri imino- arba hidroksi- grupė nariuose R^2 ir R^3 apsaugoma įprasta apsaugine grupe.

35 (b) V formulės junginio alkilinimas, dalyvaujant atitinkamai aukščiau apibrėžtai bazei, formulės R^1-Z junginiu, kur R^1 ir Z turi aukščiau apibrėžtas

reikšmes, su sąlyga, kad kai dalyvauja amino-, imino-alkilamino-, hidroksi- arba karboksilo grupė nariuose O, X, Ar, R^2 arba R^3 , bet kuri amino-, imino-, alkilamino-, hidroksi- arba karboksilo grupė apsaugoma
5 įprasta apsaugine grupe; po ko bet kuri nepageidaujama apsauginė grupė nariuose O, X, Ar, R^2 arba R^3 pašalinama įprastais būdais.

V formulės pradinės medžiagos gali būti gautos
10 standartinėmis organinės chemijos metodikomis. Tokių pradinių medžiagų gavimo pavyzdžiai aprašomi pridedamuose neapribojančiuose šio išradimo pavyzdžiuose, kurie siūlomi tik paaiškinimo tikslu. Kitos būtinos pradinės medžiagos gali būti gautos,
15 naudojant analogiškas metodikas, kurios aprašytos, arba modifikuojant metodikas, kurios yra chemiko-organiko įprastų sugebėjimų ribose. Tuo būdu V formulės pradinės medžiagos tretinis alkoholis gali būti gautas, pvz., alkilinant, dalyvaujant atitinkamai bazei, formulės HX-
20 Ar-Z junginį, kur Ar turi aukščiau aprašytą reikšmę, o Z yra halogeno grupė, kaip apibrėžta anksčiau, formulės Q-A-Z junginiu, kur Q, A ir Z turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, ir su sąlyga, kad bet kuri amino-, alkilamino-, karboksilinė ir hidroksi-grupė Q arba Ar
25 apsaugoma įprasta apsaugine grupe, kad būtų gautas junginys pagal formulę Q-A-X-Ar-Z. Iš kitos pusės, formulės Q-A-X-Ar-Z junginys gali būti gautas, pvz., alkilinant, dalyvaujant atitinkamai bazei, formulės Q-A-XH, kurioje Q, A ir X įgyja aukščiau apibrėžtas
30 reikšmes, junginį formulės Z-Ar-Z, kurioje Z ir Ar įgyja aukščiau apibrėžtas reikšmes, junginiu. Tokiu būdu gautas reakcijos produktas gali būti paveiktas arba formulės R^5 -M metaloorganiniu junginiu, kur R^5 yra (1-6C)-alkilo grupė, tokia kaip butilas, o M yra
35 metilas, pvz., litis, kad būtų gautas formulės Q-A-X-Ar-M metaloorganinis junginys, arba metalu, tokiu kaip magnis, kad būtų gautas formulės Q-A-X-Ar-M-Z junginys.

Bet kuris iš šių metaloorganinių junginių gali būti paveiktas formulės R^2-CO-R^3 ketonu, su sąlyga, kad bet kuri imino- arba oksigrupė nariuose X, R^2 arba R^3 apsaugoma įprasta apsaugine grupe, kad būtų gautas tikslinis V formulės pradinės medžiagos tretinis alkoholis.

(c) Tų I formulės junginių gavimui, kur A yra (3-6C)-alkinileno grupė, prijungimo reakcija vykdoma, dalyvaujant atitinkamam metaloorganiniam junginiui, tarp formulės Q-Z, kur Q turi aukščiau apibrėžtą reikšmę, o Z yra halogenido grupė, tokia kaip jodas, heterociklinio junginio ir etinilinio junginio pagal VI formulę, kur A^1 yra (1-4C)-alkilenas, o X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes.

Tinkamas metaloorganinis katalizatorius yra, pvz., bet koks reagentas, žinomas duotoje tokios prisijungimo technikos srityje. Taip, pvz., atitinkamas reagentas susidaro, kai susimaišo bis-(trifenilfosfin)-paladžio chloridas arba tetrakis-(trifenilfosfin)-paladis ir vario halogenidas, pvz., vario (I) jodidas. Derinimo reakcija daugeliu atvejų atliekama atitinkamame inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, pvz., acetonitrile, 1,2-dimetoksietane, toluene arba tetrahidrofurane, temperatūrai esant 10^0-80^0C ribose, pageidautina apie 30^0C , ir dalyvaujant atitinkamai bazei, tokiai kaip, pvz., tri-(1-4C)-alkilaminas, toks kaip trietilaminas, arba ciklinis aminas, toks kaip piperidinas.

VI formulės etinilinis junginys, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gali būti gautas, pvz., alkilinant, dalyvaujant atitinkamai bazei, II formulės junginį, kur X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, alkilinančiu formulės $H-C=C-A^1-Z$ reagentu, kur A^1 turi aukščiau apibrėžtą reikšmę, Z yra halogenido grupė, ir

su sąlyga, kad bet kokia amino-, alkilamino-, karboksilo arba hidroksilo grupė nariuose Ar, R¹, R² arba R³ apsaugoma įprasta apsaugine grupe.

- 5 (d) Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Ar turi alkiltionilo arba alkilsulfonilo pakaitą, kurioje X yra sulfanilinė arba sulfonilinė grupė, arba kurioje R² ir R³ kartu sudaro formulės -A²-X²-A³-grupe, kuri turi vieną arba dvi alkiltionilo arba
10 alkilsulfonilo grupes, o X² yra sulfinilo arba sulfonilo grupė, yra oksiduojami junginiai pagal I formulę, kurioje A turi alkiltio pakaitą arba kurioje R² ir R³ kartu sudaro formulės -A²-X²-A³- grupę, kuri turi vieną arba dvi alkiltio-grupes, ir kurioje X² yra
15 tio-grupė.

Tinkamas oksidatorius yra, pvz., bet kuris reagentas, žinomas tio-grupės oksidavimo iki sulfinilo (ir/arba sulfonilo technikos srityje, pvz., vandenilio peroksidas, perrūgštis, (tokia kaip 3-chlorperbenzoinė arba peracto rūgštis), šarminio metalo persulfatas (toks kaip kalio mono persulfatas, chromo trioksidas arba dujinis deguonis, dalyvaujant platinai. Oksidinimas daugeliu atvejų atliekamas, esant tokioms
20 švelnioms sąlygoms, kiek tai yra galima, ir naudojant reikalingą stechiometrinį oksidatoriaus kiekį tam, kad būtų sumažinta per didelio oksidavimo ir kitų funkcinių grupių pažeidimo rizika. Apskritai, reakcija vykdoma atitinkamame tirpiklyje arba skiediklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, chloroformas, acetonas, tetrahydrofuranas arba tretbutilmetiloeteris ir, esant
30 temperatūrai, pvz., apytikriai lygiai kambario temperatūrai, t.y. 15⁰-35⁰C ribose. Kai reikalingas junginys su tionilo grupe, gali būti panaudotas švelnesnis oksidatorius, pvz., natrio arba kalio metaperjodatas, pageidautina poliariniame skiediklyje, tokiaime kaip acto rūgštis arba etanolis. Reikia
35

suprasti, kad kai reikalingas I formulės junginys, turintis sulfonilo grupę, jis gali būti gautas atitinkamo tionilinio junginio, o taip pat atitinkamo tio-junginio oksidavimo būdu.

5

(e) Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Ar neša alkanoilamino pakaitą, acilinamas junginys pagal I formulę, kurioje Ar turi amino pakaitą.

- 10 Tinkamu acilinančiu reagentu yra, pvz., bet kuris reagentas, žinomas amino grupės acilinimo iki acilamino-grupės technikos srityje, pvz., acilhalogenidas, pvz., (2-6C)-alkanoilo chloridas arba bromidas, dalyvaujant atitinkamai bazei; alkankarboninės rūgšties
- 15 anhidridas, pvz., (2-6C) alkankarboninės rūgšties anhidridas; arba mišrus alkankarboninės rūgšties anhidridas, pvz., mišrus anhidridas, sudaromas sąveikaujant alkankarboninei rūgščiai ir (1-4C)-alkoksikarbonilhalogenidui, pvz., (1-4C)-alkoksikarbonilo
- 20 chloridui, dalyvaujant atitinkamai bazei. Apskritai, reakcija vykdoma atitinkamame tirpiklyje arba skiediklyje, tokiame kaip metileno chloridas, acetonas, tetrahidrofuranas arba tretbutilmetiloeteris ir, esant
- 25 temperatūrai, lygiai arba apytikriai lygiai kambario temperatūrai, t.y. 15⁰-36⁰C ribose. Atitinkama bazė, jei ji reikalinga, yra, pvz., piridinas, 4-dimetilaminopiridinas, trietilaminas, etildiizopropilaminas, N-metilmorfolinas, šarminio metalo karbonatas, pvz., kalio karbonatas arba šarminio metalo karboksilatas, pvz., natrio acetatas.

30

- (f) Kad būtų gauti tie junginiai pagal I formulę, kurioje R¹ yra alkanoilas arba benzoilas, pasirinktinai turi pakaitą, kaip tai apibrėžta aukščiau, acilinamas junginys pagal I formulę, kurioje R¹ yra vandenilis.
- 35 Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje R¹ yra alkanoilas, acilinimo reakciją atlieka, naudojant, pvz., tinkamą acilinantį reagentą, kaip tai apibrėžta

aukščiau. Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje R^1 yra benzoilas, pasirinktinai turi pakaitą, acilinimas gali būti atliktas, panaudojant benzoilo halogenidą, pvz., chlor- arba brom- benzoilą, dalyvaujant atitinkamai bazei, kaip tai apibrėžta aukščiau.

(g) Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje A yra alkenilenas arba R^1 yra alkenilas, redukuoja atitinkamą junginį, kuriame A yra alkinilenas arba R^1 yra alkinilas. Apskritai, naudojamos sąlygos, kurios yra standartinės duotoje alkilinės arba alkinileninės grupės redukcijos technikos srityje. Taip, pvz., redukcija gali būti atlikta hidrinant alkinilinius arba alkinileninius junginius inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, dalyvaujant atitinkamam metaliniam katalizatoriui. Tinkamas inertinis skiediklis yra, pvz., alkoholis, pvz., metanolis arba etanolis, arba eteris, pvz., tetrahidrofuranas arba tret-butilmetilo eteris. Tinkamas metalinis katalizatorius yra, pvz., paladis arba platina ant inertinio nešiklio, pvz., medžio anglies arba bario sulfato.

Geriau yra naudoti katalizatorių paladis/bario sulfatas, kad iš esmės užkirstume kelią per didelei alkinilo arba alkinileno grupės redukcijai atitinkamai iki alkilo arba alkileno grupės. Reakcija daugeliu atvejų atliekama, esant temperatūrai, lygiai arba apytikriai lygiai kambario temperatūrai, t.y. 15^0 - 36^0 C ribose.

Papildoma redukcija gali būti atlikta, paveikiant alkinilo arba alkinileno junginio tirpalą inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje tinkamu mišiniu, tokiu kaip 1:1 metaloorganinio hidrido, pvz., tokio kaip di-(1-6C)-alkilaliuminio hidrido, tokio kaip diizobutilaliuminio hidridas ir metalalkilo, pvz., (1-6C)-alkilličio, tokio

kaip metililis, mišinys. Tinkamas tirpiklis arba skiediklis yra, pvz., tetrahidrofuranas, dietilo eteris arba tretbutilmetiloeteris ir apskritai reakcija atliekama, esant temperatūrai ribose nuo 25°C iki 5 kambario temperatūros, ypač nuo -10° iki 10°C.

(h) Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Q turi alkilo arba pakeisto alkilo pakaitą prie prieinamo azoto atomo, arba kurioje Ar turi alkoksi- arba 10 pakeistą alkoksi-pakaitą, alkilinamas junginys pagal I formulę, kurioje Q turi vandenilio atomą prie nurodyto prieinamo azoto atomo, arba kurioje Ar turi hidroksi-pakaitą.

15 Tinkamas alkilinantys reagentas yra, pvz., bet kuris reagentas, žinomas šioje srityje prieinamo azoto atomo alkiliniui, per hidroksi-grupes iki alkoksi- arba pakeistos alkoksi-grupės; pvz., alkil- arba pakeisto alkoksi-grupės; pvz., alkil- arba pakeisto alkil- 20 halogenido, pvz., (1-6C)-alkilchlorido, bromido arba jodido, arba pakeisto (1-4C)-alkilo chlorido bromido arba jodido dalyvaujant atitinkamai bazei. Tinkama bazė alkilinio reakcijai yra, pvz., karbonatas, hidroksidas arba šarminio ar žemės šarminio metalo hidridas, pvz., 25 natrio karbonatas, kalio karbonatas, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio hidridas arba kalio hidridas. Alkilinio reakciją geriau atlikti atitinkamame inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, dimetilsulfoksido, acetone, 30 1,2-dimetoksietane arba tetrahidrofurane, temperatūrai esant 10°-150°C ribose, pageidautina maždaug kambario temperatūroje.

(1) Kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Q arba Ar turi amino pakaitą, redukuoja I formulės junginį, kuriame Q arba Ar turi nitro-pakaitą. 35

Tinkamas reduktorius yra, pvz., bet koks reagentas, žinomas duotoje srityje nitro-grupės redukcijai iki amino-grupės. Pvz., redukcija gali būti atlikta, hidrinant nitro-junginio tirpalą inertiniame tirpiklyje arba skiediklyje, dalyvaujant atitinkamam metaliniam katalizatoriui, pvz., tankiai sumaltam platininiam metalui (gautam redukuojant platinos oksidą *in situ*). Tinkamas inertinis tirpiklis arba skiediklis yra, pvz., alkoholis, pvz., metanolis, etanolis arba izopropanolis arba eteris, pvz., tetrahidrofuranas.

Papildomas tinkamas reduktorius yra, pvz., aktyvuotas metalas, toks kaip aktyvuota geležis (gauta išplaunant geležies miltelius atskiestu rūgšties, tokios kaip vandenilio chloridas, tirpalu). Taip, pvz., redukcija gali būti atlikta, pašildant nitro-junginio ir aktyvuoto metalo mišinį atitinkamame tirpiklyje arba skiediklyje, tokiam kaip vandens arba spirito mišinys, pvz., metanolio arba etanolio, iki temperatūros, pvz., 50⁰-150⁰C ribose, pageidautina apie 70⁰C.

Kai reikalinga farmaciškai priimtina naujo I formulės junginio druska, ji gali būti gauta, pvz., paveikiant nurodytą junginį atitinkama rūgštimi arba baze, panaudojant įprastą metodiką. Kai reikalinga optiškai aktyvi I formulės junginio forma, ji gali būti gauta, taikant vieną iš aukščiau nurodytų metodikų, panaudojant optiškai aktyvią pradinę medžiagą, kaip parodyta pridedamuose neapribojančiuose šio išradimo pavyzdžiuose, arba padalinant nurodyto junginio racematinę formą pagal įprastą metodiką.

Daugelis apibrėžtų šiame išradime junginių yra nauji, pvz., V formulės tarpiniai junginiai, ir jie yra pateikiami kaip papildomas šio išradimo ypatumas.

Kaip buvo nustatyta anksčiau, I formulės heterociklai yra fermento 5-LO inhibitoriai. Šios inhibicijos veikimas gali būti pademonstruotas, naudojant vieną arba daugiau standartinių metodikų, pateikiamų žemiau:

5

a) Spektrofotometrinė fermentinės prabos sistema *in vitro*, kuri įvertina inhibicines bandomo junginio savybes beskretinėje sistemoje, panaudojant fermentą 5-LO, išskirtą iš jūros kiaulyčių neutrofilų (neutrofilinių leukocitų), ir kuri aprašyta D. Acharoni ir R.L. Šteino (D. Aharony and R.L. Stein. J.Biol. Chem., 1986, 261(25), 11512-11519). Šis bandymas duoda inhibicinių savybių įvertinimą, inhibuojant tirpų 5-LO neląstelinėje aplinkoje.

15

b) Analizės sistema *in vitro*, apimanti tiriamo junginio inkubaciją kartu su heparinizuotu žmogaus krauju, iki kalcio jonoforo A23187 įvedimo, o paskui betarpiškai matuojanti inhibicinį poveikį fermentui 5-LO, analizuojant LTB₄ kiekį panaudojant specifinę radioimunologinę analizę, aprašytą Keri ir Forderio (F.Carey and R.A. Forder, Brit. J. Pharmacol., 1985, 84, 34P), kuri apima konjugato baltymas-LTB₄, gauto naudojant Jango metodiką (Young et. al. Prostaglandis, 1983, 26 (4), 605-613), panaudojimą. Tiriamo junginio veikimas į fermentą ciklooksigenazę (kuri dalyvauja arachidono rūgšties alternatyvaus metabolizmo kelyje ir veda prie prostaglandinių, tromboksanų ir giminingų metabolitų) gali būti išmatuotas per tą patį laiką, panaudojant specifinę radioimuninę analizę tromboksanui B₂(TxB₂), aprašytą Keri ir Forderio (žr. aukščiau). Šis bandymas duoda tiriamo junginio poveikio prieš 5-LO, o taip pat ciklooksigenazę, esant kraujo ląstelėms ir kraujo baltymams, rodiklį. Tai leidžia įvertinti inhibicinio veikimo į 5-LO arba ciklooksigenazę selektyvumą.

35

- c) Analizės sistema *ex vivo*, kuri yra b) bandymo, pateikto aukščiau, variacija, apimanti tiriamo junginio įvedimą (paprastai peroraliai kaip suspensiją, gaunamą pridedant tiriamo junginio tirpalo dimetilsulfoksido ir karboksimetilceliuliozės), kraujo surinkimą, jo heparinizaciją, užkrėtimą su A23187 ir radioimunologinę LTB_4 ir TxB_2 analizę. Šis bandymas duoda tiriamo junginio, kaip 5-LO arba ciklooksigenazės inhibitoriaus bioprieinamumo rodiklį.
- d) Analizės sistema *in vitro*, apimanti tiriamo junginio inhibicinių savybių prieš išskyrimą laisvoje būklėje (išlaisvinimą) LTC_4 ir PGE_2 , indukuoto zimozanu ir rezidentinius peritonealinius makrofagus, matavimą, taikant Hjumzo metodiką (J.L. Humes et al. *Biochem. Pharmacol.*, 1983, 32, 2319-2322) ir įprastas radioimuninės analizės sistemas, kad būtų išmatuoti LTC_4 ir PGE_2 kiekiai. Šis bandymas duoda inhibicinio poveikio prieš 5-LO ir ciklooksigenazę nebaltyminėje sistemoje rodiklį.
- e) Analizės sistema *in vivo*, apimanti tiriamo junginio veiksmų matavimą, slopinant uždegiminę reakciją ir arachidono rūgštį triušio odos modelyje, sudarytame D. Akedo (D. Akedo et al. *British J. Pharmacol.*, 1986, 89, 431-438). Šis bandymas pateikia *in vivo* modelį 5-LO inhibitoriams, įvedamiems lokaliai ir peroraliai.
- f) Analizės sistema *in vivo*, apimanti tiriamo junginio, įvedamo peroraliai arba intraveniškai, poveikių ir priklausančią nuo leukotrienų bronchostenozę, indukuotą antigeniniu jūros kiaulyčių, iš anksto dozuotų antihistaminu (mepiraminu), betaadrenerginiu blokuojančiu agentu (propranololiu) ir ciklooksigenazės inhibitoriumi (indometacinu), užkrėtimu, taikant V.H. Andersono ir kt. metodiką (W.H. Anderson et al., *British J. Pharmacology*, 1983, 78 (I), 67-574). Šis bandymas

duoda papildomą analizę *in vivo*, nustatant 5-LO inhibitorius.

5 Nors I formulės junginių farmakologinės savybės keičiasi, keičiantis struktūrai, kaip buvo laukiama, apskritai I formulės junginiai daro inhibicinį poveikį 5-LO, esant tokioms koncentracijoms arba dozėms viename ar daugiau aukščiau pateiktų bandymų a)-f) (IC-inhibuojanti koncentracija; ED-efektyvi dozė):

10

Bandymas a): IC_{50} , pvz., 0.01-30 mikromolių ribose;

Bandymas b): IC_{50} (LTB_4), pvz., 0.01-40 mikromolių ribose;

15

IC_{50} (TxB_2), pvz., 40-200 mikromolių ribose;

Bandymas c): peroralinė ED_{50} (LTB_2), pvz., 5-200 mg/kg;

Bandymas d): IC_{50} (LTC_4), pvz., 0.001-1 mikromolių ribose;

20

IC_{50} (PGE_2), pvz., 20-1000 mikromolių ribose;

Bandymas e): uždegimo inhibicija ribose, pvz., 0.3-100 mikrogramų intradermaliai (į odą);

25

Bandymas f): ED_{50} , pvz., 0.5-10 mg/kg intraveniškai.

30 Supertoksiškumas ir kiti nenukreipti poveikiai nepasireiškia (negaunami) bandymuose c), e)/ arba f), kai I formulės junginiai įvedami, esant skirtingiems kartotiniams minimalios inhibicinės dozės ir koncentracijos skaičiams.

Tokiu būdu, pavyzdžiais gali būti:

35

junginys 4[^]-metoksi-4[3-(3-(2-piridil)-prop-2-in-1-iloksi)-fenil]-tetrahidropiranas turi $IC_{50}=2.0$

mikromolių prieš LTB_4 ir daugiau kaip 40 mikromolių prieš TxB_2 b) bandyme, ir peroralinę ED_{50} mažiau kaip 100 mg/kg prieš LTB_4 c) bandyme;

5 junginys 4-[5-fluor-3-(6-chinolilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas turi $IC_{50}=0.1$ mikromolių prieš LTB_4 bandyme b), ir peroralinę $ED_{50}=8$ mg/kg prieš LTB_4 bandyme c);

10 junginys 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiranas turi $IC_{50}=0.03$ mikromolių prieš LTB_4 bandyme b) ir peroralinę $ED_{50}=3$ mg/kg prieš LTB_4 bandyme c).

15 Apskritai, ypač tinkami I formulės junginiai yra tie, kurie turi IC_{50} mažesnę kaip 1 mikromolis prieš LTB_4 ir didesnę kaip 40 mikromolių prieš TxB_2 bandyme b), o peroralinę ED_{50} mažesnę kaip 100 mg/kg prieš LTB_4 bandyme c).

20 Šie junginiai yra šio išradimo heterociklų pavyzdžiai, kurie rodo selektyvias inhibicines savybes fermentui 5-LO, priešingai cikloooksigenazei, kurios selektyvios savybės, kaip laukiama, duoda pagerintas terapines savybes, pvz., sumažina arba visai pašalina pašalinius poveikius virškinimo trakte, dažnai susijusius su cikloooksigenazės inhibitoriais, tokiais kaip indometacinas.

30 Pagal papildomą šio išradimo ypatybę pateikiama farmacinė kompozicija, kuri susideda iš I formulės heterociklo arba jo farmaciškai priimtinos druskos kartu su farmaciškai priimtinu skiedikliu arba nešikliu.

35 Kompozicija gali būti pavidalo, tinkamo peroraliniam naudojimui, pvz., tabletės, kapsulės, vandeninio arba tepalinio tirpalo, suspensijos arba emulsijos pavidalo;

vietiniam (lokaliniam) naudojimui, pvz., kremo, tepalo, žele arba vandeninio ar tepalinio tirpalo arba suspensijos pavidalo; naudojimui per nosį, pvz., gydomųjų miltelių kvėpavimui per nosį, priemonių purškimui arba lašinimui į nosį pavidalo; vaginaliniam arba rektaliniam naudojimui, pvz., žvakučių pavidalo; inhaliacijoms - smulkiai sumaltų miltelių arba skysto aerozolio pavidalo; vartojimui po liežuviu arba per burną (trans bukaliniam), pvz., tablečių arba kapsulių pavidalo; arba parenteraliam naudojimui (įskaitant intraveninę, poodinę, į raumenis, į kraujagysles ir lašelines) - pvz., tirpalo steriliame vandenyje arba suspensijos pavidalo. Apskritai, aukščiau nurodyti mišiniai gali būti gauti įprastais būdais, panaudojant visuotinai priimtus priedus.

Aktyvios komponentės kiekis (t.y. I formulės heterociklo arba jo farmaciškai priimtinos druskos), kuris sujungiamas su vienu ar daugiau priedų, kad būtų vienkartinė vaistinė forma, neišvengiamai keisis priklausomai nuo gydomo organizmo (ligos nešiootojo) ir konkretaus vartojimo būdo. Pvz., vaistinės priemonės, skirtos peroraliniam naudojimui žmonėms, daugeliu atvejų turės 0.5 mg - 2 g aktyvios komponentės, sumaišytos su atitinkamu užpildytojų kiekiu, kuris gali keistis maždaug 5-98% nuo bendro mišinio svorio. Vienkartinės vaistinės formos daugeliu atvejų turi turėti 1-500 mg aktyvios komponentės.

Pagal papildomą šio išradimo ypatybę pateikiamas heterociklas arba jo farmaciškai priimtina druska naudojimui gydyti žmones arba gyvulius terapiškai.

Natūralu, kad dozės terapiniams arba profilaktiniams tikslams kiekis, panaudojant I formulės heterociklą, turi keistis priklausomai nuo būklės prigimties ir aštrumo, gyvulio ar paciento amžiaus ir lyties bei

paskyrimo būdo pagal gerai žinomus konservatyvaus gydymo principus. Kaip buvo paminėta aukščiau, I formulės heterociklai yra naudingi, gydant alergines ir uždegimines būkles, kurios sukeltos tik arba iš dalies
 5 arachidono rūgšties metabolitų poveikių, iškylančių dėl tiesinio metabolizmo (katalizuojamo 5-LO) ir ypač leukotrienų, kurių gavimas yra tarpinė grandis, veikiant 5-LO. Kaip buvo paminėta aukščiau, tokios būklės apima, pvz., astminės būklės, alerginių šoka,
 10 alergines reakcijas, alerginių rinitą, psoriazę, atopinius dermatitus, širdies-kraujagyslių ir uždegiminės kilmės smegenų kraujagyslių pažeidimus, artritinius ir uždegiminius sąnarių pažeidimus, uždegiminius žarnyno susirgimus.

15 Naudojant I formulės junginius terapiniams ir profilaktiniams tikslams, daugeliu atvejų juos reikia įvesti taip, kad kasdieninė dozė 0.5-75 mg vienam gyvo svorio kilogramui būtų gauta pateikiant, jei reikia,
 20 atskirtose bendrose dozėse. Apskritai daug mažesnės dozės turi būti skiriamos, kai taikomas parenteralus vaistų naudojimo būdas. Taip, pvz., intraveniniam įvedimui daugeliu atvejų naudojama dozė 0.5-30 mg gyvo svorio kilogramui. Panašiai įvedimui inhaliacijomis
 25 reikėtų naudoti dozę, pvz., 0.5-25 mg gyvo svorio kilogramui.

Nors I formulės junginiai daugiausiai vertingi kaip terapinės priemonės naudojimui šiltakraujams gyvūnams
 30 (tame tarpe žmogui), jie yra taip pat naudingi kiekvieną kartą, kai reikia slopinti fermentą 5-LO. Tokiu būdu, jie yra naudingi kaip farmakologiniai standartai naudojimui, kuriant naujus biologinius bandymus ir ieškant naujų farmakologinių priemonių.

35 Dėl jų poveikio leukotrieno gamybai I formulės junginiai turi tam tikrus citoapsauginius poveikius,

- pvz., jie yra naudingi sumažinant arba nuslopinant kai kuriuos nesteroidinių priešuždegiminių (NSPUP) ciklo-oksigenazės inhibicijos priemonių, tokių kaip indometacinas, acetilsalicilo rūgštis, ibuprofenas, sulindakas, tolmetinas ir piroksikamas, nepalankius skrandžio-žarnyno poveikius. Be to, I formulės inhibitoriaus 5-LO ir NSPUP įvedimas kartu gali sukelti pastarosios priemonės kiekio sumažėjimą, o ji yra būtina, kad būtų gautas terapinis efektas, tuo pačiu sumažinant nepalankių šalutinių poveikių tikimybę. Pagal papildomą šio išradimo ypatybę siūloma farmacinė kompozicija, kuri apima I formulės heterociklą arba jo farmaciškai priimtina druską, kaip buvo apibrėžta aukščiau, derinyje arba mišinyje su nesteroidine priešuždegimine ciklooksigenazės inhibicijos priemone (tokia, kaip minėta aukščiau) ir farmaciškai priimtinu tirpikliu arba nešikliu.
- Citoapsauginiai I formulės junginių poveikiai gali būti pademonstruoti, pvz., standartiniame laboratoriniame modelyje, kuris įvertina apsaugą prieš indometacinu indukuotą arba etanoliu indukuotą žaizdos susidarymą žiurkių skrandžio žarnyno trakte.
- Šio išradimo mišiniai gali turėti savyje, be to, vieną ar daugiau terapinių arba profilaktinių priemonių, kurios yra vertingos ligos gydymo procese. Taip, pvz., žinomi trombocitų agregacijos (kraujo plokštelių) inhibitorius, hipolipideminė priemonė (lipidų kraujyje sumažinimo priemonė), priešhipertenzyvi priemonė (priemonė prieš arterinio kraujo spaudimo padidėjimą), beta-adrenerginis blokatorius arba vazodilatatorius (kraujagysles plečianti priemonė) naudingai gali dalyvauti farmaciniame mišinyje gydant širdies ar kraujagyslių susirgimą arba būklę. Panašiai, kaip pavyzdys, išradimo farmacinėje kompozicijoje, skirtoje naudoti gydant plaučių susirgimus arba būkles, gali

naudingai dalyvauti antihistaminas, steroidas (toks kaip beklometazono dipropionatas), natrio chromogliukatas, fosfodiesterazės inhibitorius arba beta-adrenerginis stimulatorius.

5

I formulės junginiai gali taip pat būti naudojami kartu su leukotrienų antagonistais, tokiais kaip antagonistai, atskleisti EP Nr.Nr. 179619, 199543, 220066, 227241, 242167, 290145, 337765, 337766 ir 337767 aprašymuose, kurie įtraukti į šį aprašymą kaip literatūros nuorodos.

10

Išradimas turėtų labiau paaiškėti pridedamais neapribojančiais pavyzdžiais, kuriuose, jei specialiai nenurodyta:

15

a) išgarinimai buvo atliekami garinant rotoriniu garintuvu *in vacuo*, o apdorojimo metodikos buvo pritaikytos, pašalinus likusias kietas medžiagas filtravimu;

20

b) operacijos buvo atliekamos kambario temperatūroje, t.y. 18-20°C, esant inertinių dujų, tokių kaip argonas, atmosferai;

25

c) kolonėlės chromatografija (impulsinė) ir skysta vidutinio slėgio chromatografija (SVSC) buvo įgyvendinta ant Merko Silikagelio (Artikulas 9385), gauto iš E. Merko kompanijos, Darmštadtas, Vokietija;

30

d) išeigos pateikiamos tik paaiškinimui, o nebūtinai yra maksimaliai pasiektos;

35

e) tiksliniai I formulės produktai turi patenkinamas mikroanalizes ir jų struktūros buvo patvirtintos NMR ir masės spektriniais metodais;

f) tarpiniai produktai daugeliu atvejų charakterizuoti ne iki galo, o grynumas buvo įvertintas plonasluoksne chromatografija, infraraudona (IR) ir BMR spektrine analize;

5

g) lydymosi temperatūros yra neištaisytos ir buvo nustatytos panaudojant Metlerio prietaisą SP62 automatiniam lydymosi temperatūros nustatymui arba aliejinių-vonios aparatai; lydymosi temperatūra I formulės tiksliniam produktams buvo nustatyta po pakartotinės kristalizacijos iš įprasto organinio tirpiklio, tokio kaip etanolis, metanolis, acetonas, eteris arba heksanas, atskirai arba mišinyje; ir

h) plokštumoje poliarizuotos šviesos specifinis sukimo kampas (alfa)^t buvo nustatytas panaudojant natrio D-liniją (5890 Angstromų), esant 20°C, ir daugeliu atvejų naudojant pavyzdžių koncentracijas, apytikriai lygias 1 g 100 ml tirpiklio.

20

1 PAVYZDYS

3 g 3-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-ono, 2.1 g 4-(3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano, 1.67 g kalio karbonato mišinys ir 16 ml DMFA maišomas kambario temperatūroje 15 valandų. Mišinys išskirstomas tarp metileno chlorido ir vandens sluoksnių. Organinis sluoksnis išplaunamas prosotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir išgarinamas. Liekaną išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 1:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gaunami 3.5 g (92%) 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-3-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropirano su 135°C lyd.t.

35

Pradinę medžiagą 3-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-onui gauna taip:

I maišomą 1 g 1,2-dihidro-2-okso-chinolin-3-karbaldehido suspensiją 10 ml dimetilformamido, kurią šaldo ledo vonioje, prideda 0.268 g dalimis (55% suspensija aliejuje) natrio hidrido, po to mišinys atšaldomas ledo vonioje. Mišinys paliekamas atšilti iki kambario temperatūros, o po to pašildoma iki 66°C per 1 valandą. Mišinį vėl atšaldo ledo vonioje ir prideda 0.41 ml metilo jodido. Dar prideda 50 ml dimetilformamido, ir mišinį maišo kambario temperatūroje 16 valandų. Mišinį išpila į 50 ml vandens ir ekstrahuoja metileno chloridu (3x50 ml). Apjungtus ekstraktus išplauna su 50 ml vandens ir išgarina. Likutį sutrina į miltelius su dietilo eteriu, kad būtų gautas 1,2-dihidro-1-metil-2-okso-chinolin-3-karbaldehidas kaip gelsva kieta medžiaga (0.81 g, 74%).

Gautą tokiu būdu reakcijos produktą paverčia 3-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-onu, pritaikydami žinomą metodiką (Chem. Pharm. Bull, 1985, 33, 3775) dėl 1,2-dihidro-1-metil-2-okso-chinolin-3-karbaldehido pakeitimo į 3-brommetil-1,2-dihidrochinolin-2-oną.

4-(3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

3-Metoksimetoksifenilo bromidas gaunamas iš 3-bromfenolio ir dimetoksimetano reakcijos panaudojant bendrą metodiką, aprašytą Synthesis, 1976, 244. Grinjaro reagentas gaunamas šildant 6 g 3-metoksimetoksifenilo bromido, magnio (0.66 g) ir 34 ml tetrahidrofurano (34 ml) mišinį iki 30°C dvi valandas. Grinjaro reagentas atšaldomas iki kambario temperatūros ir lašinant pridedami 2.76 g tetrahidropiran-4-ono 2 ml tetrahidrofurano. Mišinys maišomas, esant kambario temperatūrai, 15 valandų ir išgarinamas. Likutį išskirsto sluoksniais tarp etilo acetato ir vandens.

Organinį sluoksnį išplauna prisotintu natrio chlorido vandens tirpalu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 9:1 pagal tūrį metileno chlorido ir aliejaus pavidalo dietilo 4-(3-metoksimetoksifenil)-tetrahidropirano mišinį.

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 0.74 g (55% dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido ir 50 ml tetrahidrofurano mišinys maišomas, esant kambario temperatūrai, 15 minučių. Prideda 1.42 ml metilo jodido ir 0.1 g 1,4,7,10-13-pentaoksaciklopentadekano (toliau 15-kronas-5), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 valandų. Mišinį išgarina ir likutį išskiria sluoksniais tarp metileno chlorido ir vandens. Organinį sluoksnį atskiria, išplauna vandeniu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Tokiu būdu gauna 1.23 g (91%) aliejaus pavidalo 4-metoksi-4-(3-metoksimetoksifenil)-tetrahidropirano.

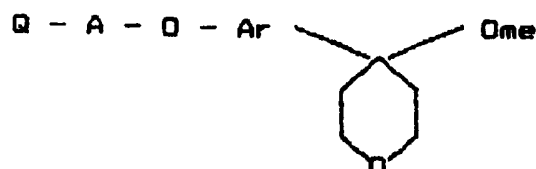
Gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 10 ml druskos rūgšties, 40 ml izopropanolio ir 160 ml tetrahidrofurano mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 valandų. Mišinys išgarinamas ir likutis išskirstomas dalimis sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis išplaunamas prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir išgarinamas. Likutis išvalomas kolonėlės chromatografija, panaudojant 4:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gaunami 0.57 g (56%) 4-(3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano kaip bespalvio aliejaus.

2 PAVYZDYS

Kartojama 1 pavyzdyje aprašyta alkilinio reakcija, tik atitinkamą alkilhalogenidą naudoja vietoj 3-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-ono ir atitinkamą fenolą

vietoj 4-(3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano. Tokiu būdu gauna junginius, aprašytus toliau pateikiamoje lentelėje.

5 I lentelė



2 pvz.	Q	A	Ar	Išeiga (%)	Lyd.t. °C
1 ^a	2-piridilas	-C≡C-CH ₂	1,3-fenilenas	56	aliejus*
2 ^{b,c}	2-piridilas	-CH ₂ -	5-fluor-1,3-fenilenas	46	aliejus**
3 ^{c,d}	6-chinoksalinilas	-CH ₂ -	5-fluor-1,3-fenilenas	55	83-85
4 ^{c,e}	1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-ilas	-CH ₂ -	5-fluor-1,3-fenilenas	12 12	aliejus+
5 ^f	1,2-dihidro-1-metil-oksochinolin-3-ilas	-CH ₂ -	5-oksi-1,3-fenilenas	11	195-197
6 ^g	1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-3-ilas	-CH ₂ -	5-cianometoksi-1,3-fenilenas	80	142
7 ^h	1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-3-ilas	CH ₂ -	3,5-piridilenas	72	124

PASTABOS

a. 3-(2-piridil)-prop-2-jon-1-ilobromido hidrobromidas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas taip:

5 I maišomą 23.7 g 2-bromopiridino, 1.4 g bis-(trifenilfosfin) paladžio chlorido, 21 ml trietilamino, 1.5 g vario (I) jodido ir 150 ml acetonitrilo mišinį lašinant pridedama 35 ml 2-propinilo alkoholio, po to
10 mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 minučių, pašildomas iki 60°C per dvi valandas. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, išpilamas į 200 ml vandens ir neutralizuojamas, pridedant druskos rūgšties vandens tirpalo. Mišinys ekstrahuojamas
15 metileno chloridu (2x500 ml) ir apjungti ekstraktai išplaunami su 500 ml vandens, išdžiovinami MgSO₄ ir išgarinami. Likutis išvalomas kolonėlės chromatografija, eliuuojant 1:1 pagal tūrį metileno chlorido ir etilacetato mišiniu, kad būtų gauta 14 g (70%) 3-(2-
20 piridil)-prop-2-in-1-ilo alkoholio su 78-80°C lyd.t. (perkristalina iš heksano ir etilacetato mišinio). 3.1 ml bromo tirpalą 3 ml metileno chlorido prideda į 10.1 g trifenilfosfino ir 72 ml metileno chlorido mišinį, kuris atšaldomas iki -8°C pasūdytoje ledo
25 vonioje. 4.8 g alkoholio tirpalas, gautas betarpiškai aukščiau, 36 ml metileno chlorido pridedamas į mišinį, gautas mišinys maišomas 10 minučių bei atšaldomas iki maždaug -10°C. Mišinį filtruoja, kad būtų gauti 5.8 g (58%)
30 3-(2-piridil)-prop-2-ion-1-ilo hidrobromido su 112-114°C lyd.t., kuri naudoja be papildomo valymo.

b. 2-chlormetilpiridino chlorhidratas naudojamas kaip alkilinantis reagentas.

35

c. 4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

I 26.7 ml benzilo alkoholio ir 500 ml dimetilacetamido mišinį prideda dalimis po 12.4 g (50 sv.% dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido ir gautą mišinį
5 maišo, esant kambario temperatūrai, 1 valandą. Atsargiai prideda 50 g 1-brom-3,5-difluorbenzeno, kad būtų kontroliuojama gaunama energinga egzoterminė reakcija. Mišinį maišo kambario temperatūroje 2 valandas ir tirpiklį išgarina. Likutį išskirsto tarp
10 metileno chlorido ir vandens sluoksnių, po to organinę fazę išplauna vandeniu (4x50 ml), išdžiovina su $MgSO_4$ ir išgarina. Likutį išvalo distiliavimu, kad būtų gauti 41.8 g (57%) 2-benziloksi-1-brom-5-fluorbenzeno kaip bespalvio skysčio (vir.t. $124-130^{\circ}C$, esant 0.3 mm Hg).

15 Dalies šio produkto (9.75 g) tirpalas 150 ml tetrahidrofurano atšaldomas iki $-75^{\circ}C$ ir lašinant prideda n-butilličio (1.6 M heksane, 22 ml). Mišinį maišo, esant $-75^{\circ}C$, 1 valandą, po to palieka šilti iki
20 $0^{\circ}C$. Prideda 50 ml prisotinto amonio chlorido vandeninio tirpalo ir organinę fazę atskiria, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 1:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 7.4 g
25 (71%) 4-(benziloksi-5-fluorfenil)-4-hidroksitetrahidropirano kaip aliejaus.

Po atitinkamo aukščiau paminėtos reakcijos pakartojimo tokiu būdu gautą reakcijos produktą (12.1 g) ištirpina
30 150 ml tetrahidrofurano ir dalimis prideda 2.11 g (50 sv.% dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido. Mišinys maišomas, esant kambario temperatūrai, 1 valandą, atšaldomas ledo vonioje, ir lašinant pridedama 3.75 ml metilo jodido. Mišinys maišomas,
35 esant kambario temperatūrai, 18 valandų, prideda 3 lašus 2 N vandeninės druskos rūgšties ir organinį tirpiklį išgarina. Likutį išskirsto sluoksniais tarp

etilo acetato ir vandens. Organinę fazę išskiria, išplauna vandeniu ir prisotintu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina. Taip gaunama 12.5 g (99%) 4-(3-benziloksi-5-ftorfenil)-4-metoksi-
5 tetrahidropirano kaip blyškiai gelsvo aliejaus, kuris naudojamas be papildomo valymo.

10 Gauto tokiu būdu reakcijos produkto tirpalą 100 ml etanolio hidrina, dalyvaujant 10% katalizatoriui paladis/medžio anglis, 3 valandas. Mišinys filtruojamas ir išgarinamas. Tokiu būdu gaunama 7.7 g (86%) 4-(5-ftor-3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano su lyd.t. 123-124°C.

15 d. 6-Brommetilchinoksalinas, panaudojamas kaip alkilinti priemonė, aprašomas J. Het.Chem., 1974, 11, 595.

20 e. 3-Brommetil-1,2-dihidrochinolin-2-onas (Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 3775) buvo panaudotas kaip alkilinantis reagentas.

25 f. 4-(3,5-Dihidroksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas, panaudojamas kaip fenolinė pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

3,5-Dioksijodbenzolas (Tech.J.Sci., 1977, 28, 253) reaguoja su dviem benzilo bromido ekvivalentais, taikant metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, kad būtų gautas 3,5-dibenziloksijodbenzolas kaip aliejus su 96% išeiga.
30 Šis reakcijos produktas reaguoja su n-butilličiu, panaudojant metodiką, aprašytą Pastabų priešėinančiame punkte, išskyrus tai, kad reakcija vykdoma -110°C temperatūroje. Metaloorganinis reagentas, susidarantis tokiu būdu, reaguoja su tetrahidropiran-4-onu, taikant
35 metodiką, aprašytą aukščiau;

reakcijos produktą metilina ir po to jį hidrina panaudojant metodiką, aprašytą pastaboje c. betarpiškai aukščiau. Taip gaunamas 4-(3,5-Dioksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas su 40% išeiga, skaičiuojant pagal 3,5-dibenzoiloksijodbenzolą.

g. Atitinkamą fenolą gauna taip:

4-(3,5-dioksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas reaguoja su vienu jodacetonitrilo ekvivalentu, taikant metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, kad būtų gautas 4-(3-cianometoksi-5-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropiranas kaip aliejus (27%).

h. Alkilinimo reakcija atliekama, esant -20°C , 15 valandų, naudojant natrio hidridą vietoj kalio karbonato kaip reakcijos bazę. Atitinkamas fenolas gaunamas taip:

3,5-Dibrompiridinas reaguoja su vienu ekvivalentu benzilo alkoholio, kad būtų gautas 3-benziloksi-5-brompiridinas (56%), taikant metodiką, aprašytą pirmoje pastraipoje Pastabų punkte c. Šis produktas reaguoja su n-butilličiu, taikant metodiką, aprašytą antroje pastraipoje Pastabų punkte c., išskyrus tai, kad reakcija atliekama, esant -110°C . Metaloorganinis produktas, susidarantis tokiu būdu, reaguoja su tetrahidrofuran-4-onu, taikant metodiką, aprašytą Pastabose. Reakcijos produktą metilina ir po to jį hidrina, taikant metodikas, taip pat aprašytas betarpiškai aukščiau Pastabose, punkte c. Taip gauna 4-(5-hidroksipirid-3-il)-4-metoksitetrahidropiraną su 47% išeiga, skaičiuojant pagal 3-benziloksi-5-brompiridiną.

*) BMR - spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.57-2.07 (multipletas, 4H), 2.99 (singletas, 3H),
 3.77-3.83 (multipletas, 4H), 4.95 (singletas, 2H),
 5 7.03-7.63 (multipletas, 7H), 8.6 (dubletas, 1H).

**) BMR - spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.9 (multipletas, 4H), 2.95 (singletas, 3H), 3.85
 10 (multipletas, 4H), 5.2 (singletas, 2H), 6.6-6.85
 (multipletas 3H), 7.25 (tripletas, 2H), 7.5 (dubletas,
 1H), 7.75 (tripletas, 1H).

+ BMR-spektras: (CD_3SOCD_3 , δ , m.d.):

15

1.8-2.0 (multipletas, 4H), 2.9 (singletas, 3H), 3.6-3.8
 (multipletas, 4H), 5.0 (singletas, 2H), 6.75-6.9
 (multipletas, 3H), 7.15-8.1 (multipletas, 5H).

20 3 PAVYZDYS

I 0.61 g 4-[5-fluor-3-(2-propiniloksi)-fenil]-4-met-
 oksitetrahidropirano, 0.52 g 2-jodpiridino, 0.03 g bis-
 (trifenilfosfin)-paladžio chlorido, 0.03 g vario (I)
 25 jodido ir 12 ml acetonitrilo mišinį prideda 0.35 ml
 trietilamino, ir mišinys maišomas kambario
 temperatūroje 5 valandas. Mišinį išskirsto sluoksniais
 tarp etilo acetato ir vandens. Organinę fazę atskiria,
 o vandens fazę ekstrahuoja papildomu etilacetato
 30 kiekiu. Apjungti organiniai ekstraktai išplaunami
 vandeniui, išdžiovinami MgSO_4 ir išgarinami. Likutį
 išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 1:1 pagal
 tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip
 gauna 0.47 g (60%) 4-[5-fluor-3-(3-(2-piridil)-prop-2-
 35 in-1-iloksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropirano kaip
 blyškiai geltono aliejaus.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.95 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.8 (multipletas, 4H), 4.95 (singletas, 2H), 6.72 (tripletas, 2H), 6.87 (singletas, 1H), 7.3 (išplitęs singletas, 2H), 7.68 (išplitęs singletas, 1H), 8.6 (išplitęs singletas, 1H).

4-[5-fluor-3-(2-propiniloksi)-fenil]-4-metoksitetra-
hidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą gauna alkilinant 4-(5-fluor-3-(2-hidroksifenil)-4-metoksitetra-
hidropiraną 2-propinilbromidu, taikant metodiką, aprašytą alkilinimo reakcijai 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad acetoną naudoja vietoj dimetilformamido kaip tirpiklį reakcijai. Reakcijos produktą gauna su 95% išeiga ir lyd.t. 75-76°C.

4 PAVYZDYS

Kartoja alkilinimo reakciją, išskyrus tai, kad naudoja 6-brommetilchinoksaliną vietoj 3-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-ono, o (2RS, 4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropiraną naudoja vietoj 4-(3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano. Taip gauna aliejaus pavidalo (2RS, 4SR)-4-[5-fluor-3-(chinoksalin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną (45%).

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.21 (dubletas, 3H), 1.54 (dubletas iš dubletų, 1H), 1.8-2.03 (multipletas, 3H), 2.98 (singletas, 3H), 3.77-3.97 (multipletas, 3H), 5.3 (singletas, 2H), 6.66 (dubletas iš tripletų, 1H), 6.74 (dubletas iš tripletų, 1H), 6.87 (tripletas, 1H), 7.85 (dubletas iš dubletų, 1H), 8.18 (multipletas, 2H), 8.89 (singletas, 2H).
Masės spektras P m/e 382;

Elementinė analizė:

Rasta: C 68.8 H 6.2 N 6.6

5 C₂₂H₂₃FN₂O₃ išskaičiuota: C 69.1 H 6.1 N 7.3%

10 (2RS, 4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiranas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas, taikant įprastas metodikas, aprašytas pirmose dviejuose Pastabų pastraipose, punkte c., 2 pavyzdyje, išskyrus tai, kad 2-metiltetrahidropiran-4-onas (Amer.Chem.Sci., 1982, 104, 4666) naudojamas vietoj tetrahidropiran-4-ono.

15 Likutis, kuriame yra diastereoizomerų mišinys, valomas ir izomerai išskiriami kolonėlės chromatografija, taikant 5:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna aliejaus pavidalo (2RS, 4SR)-4-(3-benziloksi-5-fluor-fenil)-4-hidroksi-2-metiltetra-
20 hidropiraną (24%), t.y. 2-metil ir 4-hidroksi-pakaitai yra *trans* padėtyje vienas kito atžvilgiu.

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

25 1.20 (dubletas, 3H), 1.58 (išplitęs singletas, 1H,OH), 1.52 (singletas, 2H), 1.99-2.14 (multipletas, 1H), 3.86-4.02 (multipletas, 3H), 5.05 (singletas, 2H), 6.6 (dubletas iš tripletų, 1H), 6.90 (singletas, 1H), 7.28-7.48 (multipletas, 5H, aromatin.);

30 ir (2SR,4SR)-4-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-hidroksi-2-metil-tetrahidropiraną (48%), lyd.t. 82-83°C, t.y. 2-metil- ir 4-hidroksi-pakaitai yra *cis* tarpusavio padėtyse;

35

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

1.21 (tripletas, 3H), 1.66 (dubletas iš dubletų, 1H),
1.80 (išplatintas singletas, 1H,OH), 1.96 (tripletas iš
dubletų, 1H)), 2.23-2.35 (multipletas, 2H), 3.30-3.42
(multipletas, 2H), 3.94 (dubletas iš kvartetų, 1H),
5 5.05 (singletas, 2H), 6.64 (dubletas iš tripletų, 1H),
6.79 (dubletas iš tripletų, 1H), 6.87 (singletas, 1H),
7.30-7.42 (multipletas, 5H, aromatin.);

(2RS, 4SR)-izomera metilina ir benzilinė apsauginė
10 grupė hidrinama, taikant metodikas, aprašytas
paskutinėse dviejose Pastabų pastraipose, punkte c. po
I lentelę 2 pavyzdyje. Taip gaunama tikslinė pradinė
medžiaga (61), lyd.t. 127°C.

15 5 PAVYZDYS

Metodiką, aprašytą 4 pavyzdyje, kartoja, išskyrus tai,
kad naudoja kitą diastereoizomera, o būtent, (2SR,
4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metil-
20 tetrahidropiraną. Taip gauna aliejaus pavidalo (2SR,
4SR)-4-[5-fluor-3-(chinoksalin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-
metoksi-2-metiltetrahidropiraną (72%).

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

25 1.20 (dubletas, 3H), 1.64 (dubletas iš dubletų, 1H),
1.94 (tripletas iš dubletų, 1H), 2.22-2.39
(multipletas, 2H), 2.90 (singletas, 3H), 3.31-3.48
(multipletas, 2H), 3.91-4.02 (multipletas, 1H), 5.32
30 (singletas, 2H), 6.70 (dubletas iš tripletų, 1H), 6.79
(dubletas iš tripletų, 1H), 6.9 (tripletas, 1H), 7.87
(dubletas iš dubletų, 1H), 8.17 (multipletas, 2H), 8.89
(singletas, 2H);

35 Masės spektras P m/e 382;

Elementinė analizė:

Rasta: C 70.0 H 6.3 N 6.7

C₂₂H₂₃FN₂O₃·0.25 C₆H₅CH₃ išskaičiuota: C 70.3 H 6.2 N 6.9%

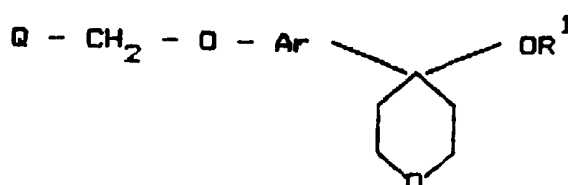
- 5 (2SR, 4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna iš (2SR,4SR)-4-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-oksi-2-metiltetrahidropirano, aprašyto 4 pavyzdžio dalyje, susijusioje su pradinių medžiagų gavimu metilinio ir po to
- 10 ėjusios benzilo apsauginės grupės hidrinimo stadijomis, panaudojant metodikas, aprašytas paskutinėse dviejose Pastabų pastraipose, punkte c., po I lentelės, 2 pavyzdyje. Taip gauna tikslinę pradinę medžiagą (71%), lyd.t. 116°C.

15 6 PAVYZDYS

Taikant metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, atitinkamas alkilhalogenidas paveikiamas atitinkamu fenoliu, kad būtų gauti junginiai, aprašyti toliau pateikiamoje lentelėje:

20

II lentelė



6 pvz. Jung. Nr.	Q	Ar	R ¹	Išeiga (%)	Lyd.t. (0°C)
1 ^a	1,2-dihidro-1-metil-	1,3-	Me	74	97-99
	2-oksochinolin-6-ilas fenilenas				
2 ^b	1,2-dihidro-1-metil-	1,3-	E	52	131-132
	2-oksochinolin-6-ilas fenilenas				
3 ^c	1,2-dihidro-1-metil-	1,3-	Me	59	112-113
	2-oksochinolin-5-ilas fenilenas				
4 ^d	1,2-dihidro-1-metil-	1,3-	Me	64	74-76
	2-oksochinolin-7-ilas fenilenas				

5 ^e	6-chinoksalinilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Et	51	aliejus
6 ^f	6-chinolilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	53	94-95
7 ^g	3-izochinolilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	73	80-81
8 ^h	2-chinazolinilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	77	puta
9 ⁱ	6-chinazolinilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	79	126-128
10 ^j	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-3-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	E	75	88-89
11 ^k	1,2-dihidro-6-fluor- 1-metil-2-oksochino- lin-3-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	52	154-155
12 ^l	1,2-dihidro-1-etil-2- oksochinolin-3-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	49	97-98
13 ^m	1,2-dihidro-1-(2- fluoretil)-2- oksochinolin-3-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	55	125-126
14 ⁿ	1,2-dihidro-1-(2- dimetilaminoetil)-2- oksochinolin-3-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	50	88-90
15 ^o	1,2-dihidro-2- oksochinolin-6-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	82	220
16	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-6-ilas	5-fluor- 1,3-feni- lenas	Me	88	147

17 ^p	1,2-dihidro-1-(2-fluoretil)-2-oksochinolin-3-ilas	5-fluor-1,3-fenilenas	Me	32	143-144
18 ^f	1,2-dihidro-1-benzil-2-oksochinolin-6-ilas	2,5-fluor-1,3-fenilenas	Me	74	derva
19 ^s	1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilas	2,5-di-fluor-1,3-fenilenas	Me	73	124-126
20 ^t	6-chinoksalinilas	5-tri-fluorme-til-1,3-fenilenas	Me	70	aliejus
21 ^u	6-chinoksalinilas	5-tri-fluorme-til-1,3-fenilenas	Et	82	aliejus
22 ^v	6-chinoksalinilas	3,5-piri-dilenas	Me	78	98-99
23 ^z	6-chinoksalinilas	5-ciano-metoksi-1,3-fenilenas	Me	86	aliejus

PASTABOS

5 a. 6-Brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-onas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas taip:

10 4.4 g 1,2-dihidro-1,6-dimetilchinolin-2-ono (Helv. Chim. Acta, 1970, 3, 1903), 4.53 g N-bromsukcinimida, 0.01 g azobisisobutironitrilo ir 75 ml anglies tetrachlorido mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 3 valandas. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę perplauna vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir

išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 2:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna kietą tikslinę pradinę medžiagą (4.8 g, 75%), lyd.t. 107-108°C.

5

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

3.7 (singletas, 3H), 4.57 (singletas, 2H), 6.7-7.5 (dubletas, 1H), 7.25-7.65 (multipletas, 4H).

10

b. 4-Etoksi-4-(3-hidroksifenil)-tetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:

Grinjaro reagentą gauna, šildydami 3 g 3-(naft-2-ilmetoksi)-brombenzolo, 0.23 g magnio miltelių ir 12 ml tetrahidrofurano mišinį iki 30°C 1.5 valandos. Reagentą atšaldo iki 20°C ir prideda 0.88 ml tetrahidropiran-4-ono tirpalo 5 ml tetrahidropirano lašinant. Mišinį pašildo iki 30°C 15 valandų, išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę išskiria, išplauna prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, naudodami 7:3 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 4-hidroksi-4-[3-(naft-2-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidropiraną (2.06 g, 42%), lyd.t. 130-131°C.

25

30

35

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (0.68 g), 0.1 g (60 sv.% dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido, 0.01 g 15-kronas-5, 0.325 ml etilo jodido ir 5 ml dimetilformamido mišinys maišomas, esant aplinkos temperatūrai, 48 valandas. Mišinį išskirsto sluoksniais tarp dietilo eterio ir vandens. Organinę fazę išplauna prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 49:1 pagal tūrį

metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 0.5 g (60%) aliejaus pavidalo 4-etoksi-4[3-naft-2-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidro pirano.

5 Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (0.4 g), 0.08 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 25 ml etanolio mišinys maišomas, esant 3.3 atmosferų vandenilio dujų slėgiui, 15 valandų. Mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas. Likutis
10 išvalomas kolonėlės chromatografija, naudojant 1:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 0.175 g (87%) tikslinės pradinės medžiagos, lyd.t. 124-126⁰C.

15 c. 5-Brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna tokiu būdu:

I maišomą 0.264 g (55 sv. % dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido suspensiją 40 ml dimetil-
20 formamido prideda 1.59 g 1,2-dihidro-5-metilchinolin-2-ono (Synthesis, 1975, 739) ir mišinį šildo iki 50⁰C 45 minutes. Mišinys atšaldomas iki 0⁰C ir lašinant pridedama 0.93 ml metilo jodido. Mišinį maišo, esant kambario temperatūrai, 16 valandų. Tada mišinys
25 išgarinamas ir likutis išskirstomas sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę išplauna prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 19:1 pagal tūrį metileno
30 chlorido ir metanolio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.5 g (87%) 1,2-dihidro-1,5-dimetilchinolin-2-ono, lyd.t. 107-108⁰C.

Gauto tokiu būdu produkto dalies (1.21 g), 1.37 g N-bromsukcinimido, 0.035 g benzoilo peroksido ir 25 ml anglies tetrachlorido mišinį pašildo iki virimo temperatūros, deflegmuoja 40 minučių ir švitina su 275

vatų lempa. Tada mišinys išgarinamas ir likutis išskirstomas sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę išplauna prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina.

5 Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami iš eilės metileno chloridą, o paskui 4:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna tikslinę pradinę medžiagą (1.09 g, 59%), lyd.t. $169^{\circ}C$.

10 d. 7-Brommetil-1,2-dihidro-metilchinolin-oną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna, taikydami tokią metodiką:

1,2-Dihidro-7-metilchinolin-2-oną (Synthesis, 1975, 739) paveikia metilo jodidu, panaudodami metodiką, aprašytą Pastabų priešėinančiame punkte c. Taip gauna 15 1,2-dihidro-1,7-dimetilchinolin-2-oną su 79% išeiga, lyd.t. $111-112^{\circ}C$.

Tokiu būdu gautą reakcijos produktą bromina, taikydami 20 metodiką, aprašytą Pastabų priešėinančiame punkte, kad būtų gauta tikslinę pradinę medžiagą su 57% išeiga, lyd.t. $170^{\circ}C$.

e. Reakcijos produktas rodo tokias charakteristikas:

25

BMR-spektras: ($CDCl_3$, δ , m.d.):

1.1 (tripletas, 3H), 1.9-2.1 (multipletas, 4H), 3.1 (kvartetas, 2H), 3.75-3.95 (multipletas, 4H), 5.3 (singletas, 2H), 6.62-6.9 (multipletas, 3H), 7.85 (dubletas, 1H), 8.15 (dubletas, 2H), 8.85 (singletas, 2H). 30

f. Naudoja tris ekvivalentus kalio karbonato. 6-chlormetilchinolino chlorhidratas, naudojamas kaip 35 pradinę medžiagą, gaunamas taip:

- 27.5 g 4-aminobenzoinės rūgšties, 21.3 g 4-nitrobenzoinės rūgšties, 7 g geležies (II) sulfato, 12 g boro rūgšties, 75 ml glicerino ir 35 ml koncentruotos sieros rūgšties mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 20 valandų. Mišinį atskiedžia 200 ml vandens ir šarmina, pridėdami 5 N vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Mišinį filtruoja ir filtratą parūgština iki pH 4-5, pridėdami ledinės acto rūgšties. Mišinį laiko 0°C temperatūroje 2 valandas. Nuosėdas atskiria filtravimu, išplauna vandeniu ir acetonu bei išdžiovina pašildymu iki 55°C, esant vakuumui. Tokiu būdu gaunami 78 g chinolin-6-karboksilinės rūgšties, lyd.t. 286°C.
- 15 Taip gauto reakcijos produkto, 600 ml etanolio ir 96 ml koncentruotos sieros rūgšties mišinį šildo iki virimo temperatūros su grįžtamuju šaldytuvu 5 valandas. Etanolio masę išgarina. Prideda 200 ml vandens ir mišinį šarmina, pridėdami 5N vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Mišinį ekstrahuoja chloroformu (3x100 ml). Apjungtus ekstraktus išdžiovina Na₂SO₄ ir išgarina. Taip gauna 17 g chinolin-6-karboninės rūgšties etilo eterio su vir.t. 140-145°C, esant 0.05 mm Hg st.
- 25 Gauto tokiu būdu reakcijos produkto tirpalas 100 ml dietilo eterio pridedamas į 3.6 g ličio aliuminio hidrido ir 200 ml dietilo eterio mišinį. Tiesiogiu greičiu, kad jo užtenka mišinio silpnam virimui ir deflegmavimui. Paskui mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 20 minučių. Atsargiai prideda drėgno eterio (100 ml), paskui prideda vandeninio natrio hidroksido tirpalo (4.6 g 30 ml vandens). Mišinį filtruoja ir kietą medžiagą perplauna dietilo eteriu. Apjungtą filtratą ir išplovą perplauna prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina Na₂SO₄ ir išgarina. Taip gauna 7 g 6-

hidroksimetilchinolino, perkristalinto iš petrolio eterio (vir.t. 60-80°C) ir dietilo eterio.

5 Prisotintą vandenilio chlorido tirpalą dietilo eteryje
prideda į taip gauto reakcijos produkto tirpalą
metanolyje (25 ml), kuri atšaldo ledinėje vonioje.
Iškrentančios 6-hidroksimetilchinolino chlorhidrato,
susidariusio tokiu būdu, nuosėdos nufiltruojamos ir
išplaunamos su dietilo eteriu. Gauto tokiu būdu
10 reakcijos produkto ir tionilo chlorido mišinys
pašildomas iki virimo ir deflegmuojamas 3 valandas.
Mišinį išgarina, prideda dar tolueno ir dar kartą
išgarina. Likutį sutrina į miltelius dietilo eteryje,
kad būtų gautas 6-chlormetilchinolino chlorhidratas.

15

g. Naudoja tris kalio karbonato ekvivalentus. 3-
chlormetilizochinolino chlorhidratą, naudojamą kaip
pradinę medžiagą, gauna tokiu būdu:

20 40 g fenilanolino, 91 ml (37% sv./tūr. vandenyje)
formaldehido ir 310 ml koncentruotos druskos rūgšties
mišinį sumaišo ir pašildo iki virimo temperatūros ir
deflegmuoja 4 valandas, po to laiko aplinkos
temperatūroje 16 valandų. Iškrentančias nuosėdas
25 filtruoja, išplauna šaltu vandeniu ir acetonu, kad būtų
gauta 11 g 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-karboninės
rūgšties.

30 Atitinkamai pakartojus aukščiau nurodytą stadiją, taip
gauto reakcijos produkto (23.2 g) ir 200 ml metanolio
mišinys atšaldomas ledo vonioje ir lašinant pridedama
15.4 ml tionilo chlorido. Mišinį pašildo iki virimo
temperatūros ir deflegmuoja 4 valandas. Mišinį išgarina
ir kieta likutį sutrina į miltelius dietilo eteryje,
35 kad būtų gautas 1,2,3,4-tetrahidroizochinolino-3-
karboksilinės rūgšties etilo eterio chlorhidratas
(23.2 g).

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

5 3.1-3.4 (multipletas, 2H), 3.8 (singletas, 3H), 4.32 (singletas, 2H), 4.5-4.6 (kvartetas, 1H), 7.3 (singletas, 4H), 10.2 (išplitęs singletas, 1H).

10 Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (11 g), 19.6 g kalio acetato ir 200 ml sauso etanolio mišinys pašildomas iki virimo temperatūros su deflegmavimu ir iššildomą mišinį pridedama trijų valandų ribose 25.4 g jodo tirpalo 250 ml sauso etanolio. Mišinį deflegmuoja 16 valandų, atšaldo ir filtruoja, filtratą išgarina. Likutis išskirstomas sluoksniais tarp etilacetato ir 15 atskiesto vandeninio natrio tiosulfato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina Na_2SO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami etilacetatą kaip eliuentą, kad būtų gauti 3 g izochinolin-3-karboksilinės rūgšties etilo eterio.

20 Panaudodami metodiką, aprašytą paskutinėse dviejose Pastabų e. punkto pastraipose čia betarpiškai aukščiau, gautą tokiu būdu reakcijos produktą redukuoja ir gaunamą alkoholį paverčia tiksline pradine medžiaga.

25 h. 2-chlormetilchinazolinas, naudojamas kaip alkilavimo priemonė, aprašomas J.Chem.Soc., 1966, 238. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

30 BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.75-2.03 (multipletas, 4H), 2.93 (singletas, 3H), 3.71-3.91 (multipletas, 4H), 5.46 (singletas, 2H), 6.69 (dubletas, 1H), 6.95 (singletas, 1H), 7.69 (tripletas, 1H), 7.9-8.1 (multipletas, 3H), 9.45 (singletas, 1H).

- i. 6-brommetilchinazoliną, naudojamą kaip alkilinti priemonė, gauna iš 6-metilchinazolino (J.Chem.Soc., 1962, 651), panaudodami metodiką, aprašytą J.Het.Chem., 1974, 11, 594, 6-brommetilchinoksalino gavimui iš 6-metilchinoksalino.
- j. 4-etoksi-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-tetrahidropirana, kaip pradinę medžiagą, gauna iš 4-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-hidroksitetrahidropirano, panaudodami metodiką, aprašytą Pastabų punkte c. po 1 lentelę 2 pavyzdyje, išskyrus tai, kad etilo jodidą naudoja vietoj metilo jodido. Taip gauna tikslinę pradinę medžiagą su 60% išeiga, lyd.t. 112°C.
- k. 3-brommetil-6-fluor-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:
- I 20 g 4-fluoranilino tirpalą, kuris atšaldytas iki 0°C, prideda iš eilės 18.2 g trietilamino ir 16.7 g propionilchlorido. Mišinį maišo 5°C temperatūroje 1 valandą ir išskirsto sluoksniais tarp metileno chlorido ir vandens. Organinį sluoksnį išplauna vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina, kad būtų gauti 29.1 g 4-fluorpropionanilido.
- I 11.2 g dimetilformamido, kuri sumaišo ir atšaldo iki -5°C, prideda lašinant 50.3 ml fluoro chloroksido. Kai tik pradeda susidaryti balta kieta medžiaga, mišinį atšaldo iki -15°C ir fosforo chloroksido prideda dar greičiau. Susidaranti tokiu būdu baltą šlamą sumaišo ir palieka sušilti iki aplinkos temperatūros, po to maišo aplinkos temperatūroje 30 minučių. Aukščiau gauto 4-fluorpropionaldehido dalį (15 g) prideda dalimis ir per 6 valandas mišinį pašildo iki 75°C. Mišinį išpila ant ledo ir ekstrahuoja etilacetatu. Organinį sluoksnį išplauna prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės

chromatografija, panaudodami tolueną kaip eliuentą. Taip gauna 2-chlor-6-fluor-3-metilchinoliną (1 g, 5%) kaip kietą medžiagą.

5 BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

2.54 (singletas, 3H), 7.32-7.49 (multipletas, 2H), 7.91 (singletas, 1H), 7.98 (multipletas, 1H).

10 Atitinkamai pakartojus aukščiau nurodytas reakcijos stadijas, 10 g taip gauto chinolino, 110 ml 2N vandeninio druskos rūgšties tirpalo ir 110 ml etanolio pašildo iki 80°C per 9 valandas. Mišinį išpila į vandenį ir susidarančias nuosėdas filtruoja bei
15 išdžiovina *in vacuo* 50°C temperatūroje. Taip gauna 7.9 g (87%) 6-fluor-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-ono.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

20 2.3 (singletas, 3H), 7.18 (dubletas, 1H), 7.2 (multipletas, 1H), 7.4 (dubletas iš dubletų, 1H), 7.6 (singletas, 1H), 12.3 (išplatinta kupra, 1H).

Į taip gauto reakcijos produkto dalį (3 g) 80 ml
25 dimetilformamido, kuris buvo atšaldytas iki 0°C , 0.775 g dalimis (55 sv.% dispersija mineraliniame aliejuje) prideda natrio hidrido ir mišinį maišo, esant 0°C , 40 minučių. Lašinant prideda 2.65 g metilo jodido, ir mišinį maišo, esant 5°C , 1 valandą, po to leidžia jam
30 sušilti iki kambario temperatūros. Mišinį išpila į 100 ml vandens ir iškrentančias nuosėdas filtruoja bei išdžiovina *in vacuo*, esant 50°C . Taip gauna 2.5 g (78%) 6-fluor-1,2-dihidro-1,3-dimetilchinolin-2-ono, lyd.t. 132°C .

35

Taip gauto reakcijos produkto dalies (2 g), 1.86 g N-bromsukcinimido, 0.01 g azobisisobutironitrilo ir 50 ml

anglies tetrachlorido mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 1,5 valandos bei apšviečia 275 vatų lempa. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp metileno chlorido ir vandens. Organinę fazę perplauna vandeniu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį sutrina į miltelius toluene, kad būtų gauti 2 g (71%) tikslinės pradinės medžiagos, lyd.t. 212°C .

1. 3-Brommetil-1-etil-1,2-dihidrochinolin-2-oną, naudojama kaip pradinė medžiaga, gauna tokiu būdu:

Kartoja metodiką, aprašytą pirmose dviejose Pastabų pastraipose, punkte j. betarpiškai aukščiau, išskyrus tai, kad vietoj 4-fluoranilino naudoja aniliną. Taip gauna 2-chlor-3-metilchinoliną su 63% išeiga, lyd.t. $81-83^\circ\text{C}$.

Panaudodami metodiką, aprašytą paskutinėse trijose Pastabų pastraipose punkte j. betarpiškai aukščiau, išskyrus tai, kad vietoj metilo jodido naudoja etilo jodidą, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paverčia tiksline pradine kieta medžiaga su 41% išeiga.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.39 (tripletas, 3H), 4.4 (kvartetas, 2H), 4.55 (singletas, 2H), 7.24 (tripletas, 1H), 7.37 (dubletas, 1H), 7.58 (multipletas, 2H), 7.37 (singletas, 1H).

m. 3-Brommetil-1,2-dihidro-1-(2-fluoretil)-chinolin-2-oną, naudojama kaip alkilinantis reagentas, gauna iš 1,2-dihidro-3-metilchinolin-2-ono, panaudodami metodiką, aprašytą Pastabų punkte c. betarpiškai aukščiau, išskyrus tai, kad vietoj metilo jodido naudoja 2-fluoretilo bromidą. Taip gauna tikslinę kieta pradinę medžiagą su 46% išeiga.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

4.54 (singletas, 2H), 4.60 (tripletas, 1H), 4.7
(tripletas, 2H), 4.96 (tripletas, 1H), 7.25 (tripletas,
5 1H), 7.45-7.65 (multipletas, 3H), 7.90 (singletas, 1H).

n. 3-Brommetil-1,2-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-
chinolin-2-ono bromhidrata, naudojama kaip pradinė
medžiaga, gauna tokiu būdu:

10

į 5.19 g 1,2-dihidro-2-oksochinolin-3-karbaldehido
suspensiją 90-tyje ml dimetilformamido prideda 2.88 g
dalimis (55 sv.% dispersija mineraliniame aliejuje)
natrio hidrido, po to mišinį maišo kambario
15 temperatūroje 1 valandą. Prideda 4.8 g 2-dimetilamino-
etilchlorido chlorhidrato ir mišinį pašildo iki 60°C
per 3 valandas. Mišinį filtruoja ir išskirsto
sluoksniais tarp metileno chlorido ir vandens. Organinį
sluoksnį perplauna vandeniu, išdžiovina MgSO_4 ir
20 išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija,
panaudodami 4:1 pagal tūrį metileno chlorido ir
etanolio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.64 g (22%)
1,2-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-2-oksochinolin-3-
karbaldehido su $98-99^\circ\text{C}$ lyd.t.

25

Į gauto tokiu būdu reakcijos produkto tirpalą
metanolyje (35 ml), kurį atšaldo ledinėje vonioje,
0.285 g dalimis prideda natrio boro hidrido. Mišinį
maišo kambario temperatūroje 2 valandas, po to
30 išgarina. Prideda 5 ml 2 N vandeninio natrio hidroksido
tirpalo, po to pakankamą kiekį džiovinančios medžiagos
(MgSO_4), kad mišinys būtų išdžiovintas. Mišinį
filtruoja ir išgarina. Taip gauna 1.48 g (92%) putos
pavidalo 1,2-dihidro-3-oksimetil-1-(2-dimetilaminoetil)-
35 chinolin-2-ono.

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (0.74 g) ir 10 ml (48% sv./tūr.) koncentruoto vandenilio bromido mišinį šildo iki 75°C 4 valandas. Mišinį palieka atšalti iki aplinkos temperatūros, prideda 10 ml etanolio ir mišinį išgarina. Etanolio pridėjimo ir gauto tokiu būdu mišinio išgarinimo procesą kartoja kelis kartus, kad būtų pašalintas vandenilio bromidas. Taip gauna 0.62 g (53%) tikslinės pradinės medžiagos su 233-238°C (skyla).

10

o. Produktą gauna tokiu būdu:

0.53 g 4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-1-(pivaloiloksimetil)-2-oksochinolin-6-il-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropirano, 0.59 ml 2N natrio hidroksido vandeninio tirpalo ir 25 ml etanolio mišinį maišo kambario temperatūroje 3 valandas. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp metileno chlorido ir vandens. Organinę fazę išplauna vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina, kad būtų gauta 0.42 g (82%) 4-[5-fluor-3-(1,2-dihidro-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropirano su 220°C lyd.t.

Pradinę medžiagą gauna, paveikdami 6-brommetil-1,2-dihidro-1-(pivaloiloksimetil)-chinolin-2-oną 4-(5-fluor-3-oksifenil)-4-metoksitetrahidropiranu, panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje. Tokiu būdu gauna tikslinę kieta pradinę medžiagą su 30% išeiga.

30 BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

1.20 (singletas, 9H), 1.85-2.07 (multipletas, 4H), 2.98 (singletas, 3H), 3.78-3.89 (multipletas, 4H), 5.1 (singletas, 2H), 6.33 (singletas, 2H), 6.63 (multipletas, 1H), 6.7-6.75 (multipletas, 2H), 6.83 (tripletas, 1H), 7.35 (dubletas, 1H), 7.58-7.65 (multipletas, 2H), 7.71 (dubletas, 1H).

35

6-brommetil-1,2-dihidro-1-(pivaloiloksimetil)-chinolin-2-oną naudojamą kaip alkilinantį reagentą, gauna tokiu būdu:

5

33.3 g cinamono rūgšties chloranhidrido tirpalą 100 ml metileno chlorido prideda lašinant į 21.4 g 4-metilanilino, 16.2 g piridino ir 500 ml metileno chlorido mišinį, kuris atšaldytas ledinėje vonioje.

10 Mišinį maišo, esant 5°C, 20 minučių, o po to palieka sušilti iki kambario temperatūros. Mišinį perplauna iš eilės vandeniu, 1 N druskos rūgšties vandeniniu tirpalu, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Organinį tirpalą išdžiovina MgSO₄,
15 ir išgarina, kad būtų gauta 46 g (97%) cinamono rūgšties N-(4-tolil)-amido kaip kietos medžiagos.

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

20 2.32 (singletas, 3H), 6.54 (dubletas, 1H), 7.11-7.52 (multipletas, 10H), 7.73 (dubletas, 1H).

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (5.4 g) ir 16.2 g aliuminio chlorido mišinį smarkiai šildo, kol
25 susidaro klampus rudas skystis. Mišinį paskui šildo ant garų vonios 2 valandas. Mišinį išpila ant ledo, gautą kietą medžiagą nufiltruoja ir perplauna 2 N vandeniniu druskos rūgšties tirpalu ir vandeniu. Kietą medžiagą išdžiovina ir sutrina į miltelius etilacetate. Taip
30 gauna 3.4 g 1,2-dihidro-6-metilchinolin-2-ono kaip kietos medžiagos.

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

35 2.33 (singletas, 3H), 6.44 (dubletas, 1H), 7.19 (dubletas, 1H), 7.19 (dubletas, 1H), 7.31 (dubletas iš

dubletų, 1H), 7.42 (singletas, 1H), 7.80 (dubletas, 1H), 11.6 (išplitęs singletas, 1H).

5 Panaudodami metodiką, aprašytą Pastabų punkte c. betarpiškai aukščiau, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia trimetilacto rūgšties chlormetilo eteriu (chlormetilo pivalatu), kad gautų 1,2-dihidro-6-metil-1-(pivaloiloksimetil)-chinolin-2-oną su 45% išiega kaip kietą medžiagą.

10

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

1.18 (singletas, 9H), 2.41 (singletas, 3H), 6.31 (singletas, 2H), 6.65 (dubletas, 1H), 7.16-7.4 (multipletas, 3H), 7.64 (dubletas, 1H).

15

Panaudodami metodiką, aprašytą Pastabose punkte a. betarpiškai aukščiau, tokiu būdu gauna aliejaus pavidalo reakcijos produktą, kuri naudoja be papildomo valymo.

20

p. 6-brommetil-1,2-dihidro-1-(2-fluoretil)-chinolin-2-oną, naudojamą kaip alkilinantį reagentą, gauna iš 1,2-dihidro-6-metilchinolin-2-ono, panaudodami metodikas, aprašytas Pastabų punkte c. betarpiškai aukščiau, išskyrus tai, kad vietoj metileno jodido naudoja 2-fluoretilbromidą. Taip gauna kietą tikslinę pradinę medžiagą su 48% išeiga.

25

30 BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

4.56 (singletas, 2H), 4.5-4.9 (multipletas, 4H), 6.72 (dubletas, 1H), 7.3-7.8 (multipletas, 4H).

35

r. Produktą gauna, alkilindami 4-[5-ftor-3-(1,2-dihidro-2-oksochinolin-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiraną (6 pavyzdys, Junginys Nr. 15)

benzilo bromidu, panaudodami metodiką, aprašytą aukščiau Pastabose, punkte c.

Produktas rodo tokius BMR signalus:

5

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.80-2.01 (multipletas, 4H), 2.96 (singletas, 3H),
 3.75-3.87 (multipletas, 4H), 5.05 (singletas, 2H), 5.57
 10 (singletas, 2H), 6.60 (multipletas, 1H), 6.7-6.84
 (multipletas, 3H), 7.18-7.37 (multipletas, 6H), 7.49
 (multipletas, 1H), 7.63 (dubletas, 1H), 7.75 (dubletas, 1H).

s. 4-(2,5-Difluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-
 15 tetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą,
 gauna taip:

Panaudodami metodiką, aprašytą pirmoje pastraipoje
 Pastabose punkte c., po I lentelės 1 pavyzdyje, 1-brom-
 20 2,3,5-trifluorbenzenas paveikiamas benzilo alkoholiu,
 tada gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia n-
 butilličiu ir gaunamą metaloorganinį junginį paveikia
 tetrahidropiran-4-onu. Taip gauna aliejaus pavidalo 4-
 (3-benziloksi-2,5-difluorfenil)-4-hidroksi-
 25 tetrahidropiraną su 16% išeiga.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.36-1.41 (dubletas, 2H), 1.80 (multipletas, 1H), 1.96-
 30 2.08 (multipletas, 2H), 3.5-3.66 (multipletas, 4H),
 4.78 (singletas, 2H), 6.32-6.38 (multipletas, 1H),
 6.39-6.5 (multipletas, 1H), 7.0-7.1 (multipletas, 5H).

Panaudoję metodikas, aprašytas trečiojoje ir ketvirtojoje
 35 pastraipoje Pastabose, punkte t. betarpiškai žemiau,
 gautą tokiu būdu reakcijos produktą metilina ir benzilo

grupe hidrina. Taip gauna aliejaus pavidalo tiksline pradine medžiaga su 53% išeiga.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

5

2.0-2.06 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.72-3.77 (multipletas, 4H), 6.3-6.4 (multipletas, 1H), 6.5-6.6 (multipletas, 1H), 9.38 (singletas, 1H).

10

t. Produktas rodo tokius būdingus BMR spektrus:

15

($\text{CD}_3\text{SO}-\text{CD}_3$) 1.9-2.0 (multipletas, 4H), 2.9 (singletas, 3H), 3.6-3.8 (multipletas, 4H), 5.55 (singletas, 2H), 7.1-7.3 (multipletas, 1H), 7.4 (singletas, 2H), 7.9-8.3 (multipletas, 3H), 9.0 (singletas, 2H).

20

4-(3-hidroksi-5-trifluormetilfenil)-4-metoksi-tetrahidropirana, naudojama kaip pradine medžiaga, gauna tokiu būdu:

25

I 9.82 ml benzilo alkoholio ir 136 ml dimetilacetamido mišinį, kurį atšaldo ledo vonioje, prideda 4.36 g dalimis (55% dispersija mineraliniame aliejuje) natrio hidrido. Mišinį maišo kambario temperatūroje 1,5 valandos, po to vėl atšaldo ledo vonioje. 22.1 g 3-fluor-5-trifluormetilbrombenzeno tirpalas 136 ml dimetilacetamido pridedamas į gautą mišinį ir gautas turinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp dietilo eterio ir vandens. Organinę fazę išplauna prisotintu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami heksaną kaip eliuentą. Taip gauna 23.1 (77%) bespalvio skysčio pavidalo 3-benziloksi-5-trifluormetilbrombenzeno.

35

BMR-spektras

5.07 (singletas, 2H), 7.15-7.35 (3 singletai, 3H),
7.36-7.42 (multipletas, 5H).

5

n-Butilličio tirpalas (25.9 ml 1.6 M tirpalo heksane)
prideda lašinant į gauto tokiu būdu junginio dalies
(13.75 g) tirpalą 150 ml tetrahidrofurano, kuris
atšaldomas iki -70°C . Mišinių maišo toje temperatūroje 1
10 valandą, lašindami prideda 4.15 g tetrahidropiran-4-ono
tirpalo tetrahidrofurane, ir mišinių maišo esant -70°C
vieną valandą, po to leidžia sušilti iki 0°C . Į mišinių
prideda 100 ml prisotinto amonio chlorido vandeninio
tirpalo ir mišinių ekstrahuoja dietilo eteriu. Organinę
15 fazę perplauna prisotintu vandeniniu natrio chlorido
tirpalu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo
kolonėlės chromatografija, panaudodami 4:1 pagal tūrį
tolueno ir etilacetato mišinių kaip eliuentą. Tuo būdu
gauna 11.5 g (79%) kietos medžiagos pavidalo 4-(3-
20 benzil-oksi-5-trifluormetilfenil)-4-
oksitetrahidropirano.

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

25 1.6-1.72 (multipletas, 2H), 2.05-2.25 (multipletas,
2H), 3.6-4.0 (multipletas, 4H), 5.12 (singletas, 2H),
7.1-7.5 (multipletas, 8H).

Į gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (1.92 g)
30 ir 12 ml dimetilformamido mišinių, atšaldytą iki -5°C ,
prideda 0.262 g (55 sv.% dispersija mineraliniame
aliejuje) natrio hidrido. Mišinių maišo -5°C
temperatūroje 30 minučių. Prideda lašindami 0.38 ml
metilo jodido ir mišinių maišo, esant aplinkos
35 temperatūrai, 90 minučių. Mišinių išpila ant ledo ir
ekstrahuoja dietilo eteriu. Organinę fazę perplauna
vandeniu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo

kolonėlės chromatografija, panaudodami 10:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.76 g aliejaus pavidalo (88%) 4-(3-benziloksi-5-trifluormetilfenil)-4-metoksitetrahidropirano.

5

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.9-2.1 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.8-3.9 (multipletas, 4H), 5.1 (singletas, 2H), 7.0-7.5 (multipletas, 8H).

10

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 0.32 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 25 ml izopropanolio maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 2 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina, kad būtų gauta tikslinė pradinė medžiaga (1.14 g, 89%), lyd.t. 132-134°C.

15

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

20

1.9-2.1 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.8-4.0 (multipletas, 4H), 5.95 (singletas, 1H), 7.0 (multipletas, 1H), 7.1 (multipletas, 1H), 7.2 (singletas, 1H).

25

u. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CD_3SOCl_3 , δ , m.d.):

0.9-1.1 (tripletas, 3H), 1.8-2.0 (multipletas, 4H), 2.9-3.1 (kvartetas, 2H), 3.6-3.8 (multipletas, 4H), 5.5 (singletas, 2H), 7.1-7.4 (multipletas, 3H), 7.9-8.0 (multipletas, 1H), 8.1-8.2 (multipletas, 1H), 8.2 (multipletas, 1H), 8.5 (singletas, 2H).

35

4-Etoksi-4-(3-hidroksi-5-trifluormetilfenil)-
tetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą,
gauna taip:

- 5 Į 2.17 g 4-(3-benziloksi-5-trifluormetil-fenil)-4-
hidroksitetrahidropirano tirpalą 15 ml dimetil-
sulfoksido prideda 1.5 g miltelių pavidalo kalio
hidroksido ir mišini maišo kambario temperatūroje 10
minučių. Prideda 1.24 ml etilo jodido ir mišini maišo
10 kambario temperatūroje 4 valandas. Mišini išpila į
dietilo eterio ir ledo mišini. Organinę fazę atskiria,
perplauna vandeniu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina.
Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami
10:1 pagal tūrį tolueno ir acetato mišini kaip
15 eliuentą. Taip gauna 1.75 g (74%) aliejaus pavidalo 4-
(3-benziloksi-5-trifluormetilfenil)-4-etoksitetrahidropirano.

BMR-spektras: ($CDCl_3$, δ , m.d.):

- 20 1.1-1.2 (tripletas, 3H), 1.8-2.1 (multipletas, 4H),
3.0-3.1 (kvartetas, 2H), 3.75-3.95 (multipletas, 4H),
5.1 (singletas, 2H), 7.1-7.5 (multipletas, 8H).

- 25 Taip gauto produkto, 0.35 g 10% katalizatoriaus
paladis/medžio anglis ir 25 ml izopropanolio mišinys
yra maišomas, esant atmosferos slėgiui, 3.5 valandos.
Mišini filtruoja ir išgarina. Taip gauna aliejaus
pavidalo tikslinę pradinę medžiagą (1.3 g, 97%).

- 30 BMR-spektras: ($CDCl_3$, δ , m.d.):

- 1.1-1.2 (tripletas, 3H), 1.9-2.1 (multipletas, 4H),
3.05-3.15 (kvartetas, 2H), 3.8-4.0 (multipletas, 4H),
7.0 (multipletas, 1H), 7.1 (multipletas, 1H), 7.2
35 (singletas, 1H).

v. Alkilinimo reakciją atlieka -20°C temperatūroje, o ne kambario temperatūroje, ir panaudoja kaip bazę natrio hidridą (55 sv. % dispersija mineraliniame aliejuje), o ne kalio karbonatą.

5

z. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CDCl_3 , δ , m.d.):

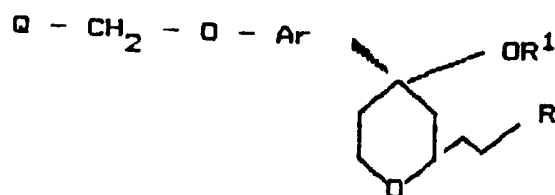
10 1.75-2.25 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.6-4.0 (multipletas, 4H), 4.75 (singletas, 2H), 5.30 (singletas, 2H), 6.5-6.85 (multipletas, 3H), 7.75-7.95 (multipletas, 1H), 8.0-8.25 (multipletas, 2H), 8.85 (multipletas, 2H).

15

7 PAVYZDYS

20 Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, atitinkamą alkilhalogenidą paveikia atitinkamu fenoliu, kad būtų gauti junginiai, aprašyti toliau pateikiamoje lentelėje:

III lentelė



7 pvz. Jung. Nr.	Q	Ar	R ¹	R	Išeiga (%)	Lyd.t. ($^{\circ}\text{C}$)
1 ^a	1,2-dihidro-1-metil-2-okso-chinolin-6-ilas	5-fluor-1,3-fenilinas	Me	alfa-Me	54	putos pav.

2 ^b	1,2-dihidro- 1-metil-2- oksochinolin- 6-ilas	5-fluor- 1,3-fenil	Me	beta-Me	41	aliejus
3 ^c	1,2-dihidro-1- etil-2-okso- chinolin-6-ilas	5-fluor-1,3- fenilenas	Me	alfa-Me	50	aliejus
4 ^d	1,2-dihidro- 1-metil-2- oksochinolin- 6-ilas	5-fluor- 1,3- fenilenas	Me	beta-Me	73	putos pav.
5	1,2-dihidro- 1-metil-2- oksochinolin- 3-ilas	5-fluor- 1,3- fenilenas	Me	alfa	73	121-122
6 ^e	1,2-dihidro- 1-metil-2- oksochinolin- 6-ilas	5-amino- 1,3- fenilenas	Me	alfa-Me	39	putos pav.
7 ^f	1,2-dihidro- 1-metil-2- oksochinolin- 6-ilas	5-ureido- 1,3- fenilenas	Me	alfa-Me	70	191

PASTABOS

- 5 a. (2RS, 4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropirana, turinti 2-metilo ir 2-hidroksi-grupes *trans* tarpusavio padėtyje, naudoja kaip atitinkamą fenolį.

Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

10

(CDCl₃, δ, m.d.):

0.97 (dubletas, 3H), 1.32 (dubletas iš dubletų, 1H),
1.63-1.80 (multipletas, 3H), 2.75 (singletas, 3H), 3.51

(singletas, 3H), 3.57-3.73 (multipletas, 3H), 4.88 (singletas, 2H), 6.40 (multipletas, 1H), 6.5-6.62 (multipletas, 3H), 7.15-7.5 (multipletas, 4H).

- 5 b. (2SR,4SR)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropirana, turintį 2-metilinę ir 4-metoksi-grupes *cis* tarpusavio padėtyje, naudoja kaip atitinkamą fenolį.

- 10 Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CDCl₃, δ, m.d.):

- 15 1.19 (dubletas, 3H), 1.61 (dubletas iš dubletų, 1H), 1.96 (multipletas, 1H), 2.2-2.34 (multipletas, 2H), 2.88 (singletas, 3H), 3.32-3.49 (multipletas, 2H), 3.72 (singletas, 3H), 3.97 (multipletas, 1H), 5.10 (singletas, 2H), 6.66 (multipletas, 1H), 6.6-6.8 (multipletas, 2H), 6.83 (tripletas, 1H), 7.39 (dubletas, 1H), 7.6-7.7 (multipletas, 3H).

- c. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CDCl₃, δ, m.d.):

- 25 0.97 (dubletas, 3H), 1.14 (tripletas, 3H), 1.32 (dubletas iš dubletų, 1H), 1.60-1.80 (multipletas, 3H), 2.75 (singletas, 3H), 3.56-3.73 (multipletas, 3H), 4.15 (kvartetas, 2H), 4.87 (singletas, 2H), 6.39 (multipletas, 1H), 6.51 (multipletas, 1H), 6.52 (dubletas, 1H), 6.59 (tripletas, 1H), 7.19 (dubletas, 1H), 7.35-7.48 (multipletas, 3H).

- 35 6-Brommetil-1,2-dihidro-1-etilchinolin-2-oną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna iš 1,2-dihidro-6-metil-chinolin-2-ono, panaudodami metodiką, aprašytą Pastabose, punkte c. po II lentele 6 pavyzdyje,

išskyrus tai, kad vietoj metilo jodido naudoja etilo jodidą. Taip gauna aliejaus pavidalo tikslinę pradinę medžiagą su 21% išeiga.

5 BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.38 (tripletas, 3H), 4.35 (kvartetas, 2H), 4.57 (singletas, 2H), 6.72 (dubletas, 1H), 7.63 (dubletas, 1H), 7.1-7.6 (multipletas, 3H).

10

d. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CDCl_3 , δ , m.d.):

15 1.20 (dubletas, 3H), 1.39 (tripletas, 3H), 1.62 (dubletas iš dubletų, 1H), 1.92 (multipletas, 1H), 2.21-2.38 (multipletas, 2H), 2.90 (singletas, 3H), 3.3-3.5 (multipletas, 2H), 3.96 (multipletas, 1H), 4.37 (kvartetas, 2H), 5.10 (singletas, 2H), 6.65-6.85
20 (multipletas, 4H), 7.38-7.48 (multipletas, 1H), 7.59-7.72 (multipletas, 3H).

e. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

25 ($\text{CD}_3\text{SO}-\text{Cl}_3/\text{CF}_3\text{COOD}/\text{CD}_3\text{COOD}$, δ , m.d.):

1.0 (dubletas, 3H), 1.1-2.25 (multipletas, 4H), 2.9 (singletas, 3H), 3.65 (singletas, 3H), 3.6-4.0 (multipletas, 3H), 5.25 (singletas, 2H), 6.65
30 (dubletas, 1H), 6.9-7.2 (multipletas, 3H), 7.45-8.05 (multipletas, 4H).

(2RS,4SR)-4-(5-(N-benzilidenamino)-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną naudoja kaip pradinę
35 medžiagą ir taip gautą reakcijos produktą maišo su 2N vandenine druskos rūgštimi, esant kambario temperatūrai, 12 valandų. Mišinį neutralizuoja,

pridėdami 2N vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir ekstrahuoja dietilo eteriu. Organinę fazę perplauna vandeniu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami etilo acetatą kaip eliuentą. Taip gauna tikslinį produktą su 39% išeiga.

(2RS,4SR)-4-(5-(N-benzilidenamino)-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną kaip pradinę medžiagą gauna taip:

Panaudodami metodiką, aprašytą pirmoje pastraipoje Pastabų punkte c., po I lentelės 2 pavyzdyje, benzilo alkoholių paveikia 3,5-dinitrojudobenzenu, kad būtų gautas 3-benziloksi-5-nitrojudobenzenas su 54% išeiga, lyd.t. 79-90°C.

Panaudodami metodiką, smulkiai aprašytą Pastabų punkte c. po I lentelės 2 pavyzdyje, išskyrus tai, kad reakciją atlieka, esant -110°C, ir gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia n-butilličiu, tada gautas tokiu būdu metaloorganinis reagentas nukreipiamas reakcijai su 2-metiltetrahidropiran-4-onu (reakcijos mišinys maišomas, esant -100°C temperatūrai, 30 minučių, o po to paliekamas sušilti iki kambario temperatūros), kad būtų gautas diastereoizomerų mišinio pavidalo 4-(3-benziloksi-5-nitrofenil)-4-hidroksi-2-metil-tetrahidropiranas. Gautų tokiu būdu izomerų mišinys išskirstomas chromatografija, panaudojant 4:1 pagal tūrį dietilo eterio ir naftos eterio mišinį (vir.t. 40-60°C) kaip eliuentą. Kiekvieną izomerą metilina, panaudodami sąlygas, aprašytas šiose Pastabose. Taip gauna mažiau poliarinį diastereoizomerą, (2RS,4SR)-4-(3-benziloksi-5-nitrofenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną su 16% išeiga, skaičiuojant nuo 3-benziloksi-5-nitrojudobenzolo, lyd.t. 85-86°C; ir poliariškesnį diastereoizomerą, (2RS,4RS)-izomerą su 22% išeiga, lyd.t. 106-107°C.

Gauto tokiu būdu mažiau poliarinio izomero (1.5 g), 0.3 g 5% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 25 ml etanolio mišinį maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 2 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 1:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gautas reakcijos produktas - aliejaus pavidalo (2RS,4SR)-4-(5-amino-3-hidroksi-fenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiranas (0.83 g, 84%).

BMR-spektras: (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.2 (dubletas, 3H), 1.4-2.2 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.25-4.1 (multipletas, 4H), 3.0 (singletas, 3H), 3.25-4.1 (multipletas, 6H), 6.1-6.4 (multipletas, 3H).

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto (0.8 g), 0.55 g benzaldehido, 1 g magnio sulfato ir 10 ml metileno chlorido mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas. Taip gauna aliejaus pavidalo tikslinę pradinę medžiagą su kiekybine išeiga.

f. Šį produktą gauna, veikdami priešeinantį produktą natrio cianatu tokiu būdu:

I 0.23 g (2RS,4SR)-4-[5-amino-3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi-fenil)]-4-metoksi-2-tetrahidropirano, 0.5 ml 2N vandeninio druskos rūgšties tirpalo, 3 ml vandens ir 2 ml etanolio mišinį prideda 0.085 g dalimis natrio cianato ir mišinį maišo kambario temperatūroje 12 valandų. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę išdžiovina MgSO_4 ir išgarina, likutį

sutrina į miltelius metileno chloride. Taip gauna tikslinį produktą su 70% išeiga.

8 PAVYZDYS

5

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia su 4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-2,2-dimetiltetrahidropiranu, kad būtų gautas 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksi-2,2-dimetiltetrahidropiranas su 83% išeiga.

10

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

15 1.2 (singletas, 3H), 1.49 (singletas, 3H), 1.75 (dubletas, 1H), 1.9-2.1 (multipletas, 3H), 2.95 (singletas, 3H), 3.69-3.79 (multipletas, 4H), 3.99-4.11 (multipletas, 1H), 5.12 (singletas, 2H), 6.7-6.8 (dubletas, 1H), 6.89-7.1 (multipletas, 3H), 7.1-7.5 (multipletas, 2H), 7.6-7.8 (multipletas, 3H).

20

4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:

25 2.72 g 2,3-dihidro-2,2-dimetilpirano-4-ono (J. Org.Chem., 1963, 687), 0.27 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 80 ml etanolio maišo, esant vandenilio atmosferai, 6 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Taip gauna 2.05 g (74%) skysčio pavidalo 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ono. (IR-spektras 1730 cm⁻¹).

30

Panaudodami metodiką, aprašytą antroje pastraipoje Pastabose punkte c., po I lentelę 2 pavyzdyje, 1.34 g 3-benziloksibenzoną paveikia 0.65 g 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-onu, kad būtų gauta 1.14 g (72%) aliejaus pavidalo 4-(3-benziloksifenil)-4-hidroksi-2,2-dimetiltetrahidropirano.

35

Panaudodami metodiką, aprašytą antroje pastraipoje Pastabų punkte t. po II lentelę 6 pavyzdyje, kuri susijusi su pradinių medžiagų gavimu, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia metilo jodidu, kad būtų gauta 1.06 g (89%) aliejaus pavidalo 4-(3-benziloksifenil)-4-metoksi-2,2-dimetiltetrahidropirano.

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

10

1.18 (singletas, 3H), 1.45 (singletas, 3H), 1.71 (dubletas, 1H), 1.93-2.03 (multipletas, 3H), 2.92 (singletas, 3H), 3.66-3.77 (multipletas, 1H), 3.94-4.10 (multipletas, 1H), 5.07 (singletas, 2H), 6.88 (dubletas, 1H), 6.97 (dubletas, 1H), 7.02 (singletas, 1H), 7.15-7.46 (multipletas, 6H).

15

Taip gauto reakcijos produkto, 0.44 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 45 ml izopropanolio mišinį maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 3 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina, kad būtų gauti 0.74 g (96%) tikslinės pradinės medžiagos, kurią naudoja be papildomo valymo.

20

25 9 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 3-(2-piridil)-prop-2-in-1-il-bromido bromhidratą paveikia (2RS,4SR)-3-(3-hidroksifenil)-3-metoksi-2-metiltetrahidrofuranu, kad gautų aliejaus pavidalo (2RS,3SR)-3-metoksi-2-metil-3-[3-(3-(2-piridil)-prop-2-in-1-il-oksi)-fenil]-tetrahidrofuraną su 90% išeiga.

30

BMR-spektras: (CDCl₃, δ, m.d.):

35

1.19 (dubletas, 3H), 2.49 (tripletas, 2H), 3.18 (singletas, 3H), 3.72 (kvartetas, 1H), 3.72 (kvartetas,

1H), 4.08 (multipletas, 2H), 4.95 (singletas, 2H), 6.85-7.5 (multipletas, 8H).

(2RS,3SR)-3-(3-hidroksifenil)-3-metoksi-2-metiltetra-
5 hidrofuraną, naudojama kaip pradinė medžiaga, gauna tokiu būdu:

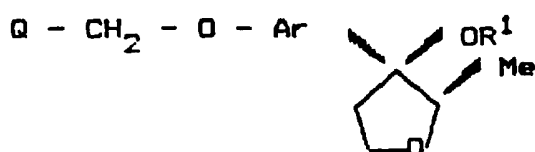
Naudoja metodiką, aprašytą 1 pavyzdžio dalyje, kuri
susijusi su pradinių medžiagų gavimu, išskyrus tai, kad
10 vietoj tetrahidropiran-4-ono naudoja 2-
metiltetrahidrofuran-3-oną. Taip gauna tikslinę pradinę
medžiagą su 54% išeiga, lyd.t. 170-171°C; be to, 2-
metilo ir 3-metoksi-grupės yra *cis* padėtyje.

15 10 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, atitinkamą
alkilo bromidą paveikia atitinkamu fenoliu, kad gautų
junginius, aprašytus čia pateikiamoje lentelėje:

20

IV lentelė



10 pvz. Jung. Nr.	Q	Ar	R¹	Išeiga (%)	Lyd.t. (°C)
1	6-chinoksali-nilas	1,3-fenilenas	Me	82	89-90
2	1,2-dihidro-1-metil-2- oksochinolin-6-ilas	1,3-fenilenas	Me	75	120
3	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-5-ilas	1,3-fenilenas	Me	65	43-53

4a	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-7-ilas	1,3-fenilenas	Me	41	aliejus
5b	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-6-ilas	5-fluor-1,3- fenilenas	E	61	110-112
6c	1,2-dihidro-1-metil- 2-oksochinolin-6-ilas	5-fluor-1,3- fenilas	Me	78	115-122
7d	1,2-dihidro-1-etil-2- oksochinolin-6-ilas	5-fluor-1,3- fenilenas	Me	78	aliejus

PASTABOS

a. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

5

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.19 (dubletas, 3H), 2.48 (multipletas, 2H), 3.16 (singletas, 3H), 3.73 (singletas, 3H), 3.74 (multipletas, 1H), 4.10 (multipletas, 2H), 5.21 (singletas, 2H), 6.6-7.5 (multipletas, 9H).

10

b. (2RS,3SR)-3-Etoksi-3-(5-fluor-3-hidroksi-fenil)-2-metiltetrahidrofuraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:

15

Grinjaro reagentą gauna, šildydami 4.2 g 3-benziloksi-5-ftorfenilbromido, 0.365 g magnio miltelių ir 20 ml tetrahidrofurano mišinį iki 40°C 1 valandą. Grinjaro reagentą atšaldo iki kambario temperatūros ir lašinant prideda 1.16 ml 2-metiltetrahidrofuran-3-ono. Mišinį maišo, esant aplinkos temperatūrai, 3 valandas, o paskui išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinį sluoksnį perplauna vandeniu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 19:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 2.3 g (2RS,3SR)-3-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-3-hidroksi-2-metil-tetrahidrofurano (64% išeiga), lyd.t.

20

25

83-84⁰C; be to, 2-metilo ir 3-oksi-grupės yra *cis* padėtyse.

5 Tokiu būdu gauto reakcijos produkto dalis (1.1 g) paveikiama etilo jodidu, panaudojant metodiką, aprašytą antroje Pastabų pastraipoje, punkte b) po II lentelės 6 pavyzdyje. Tokiu būdu gauna 0.82 g (68%) (2RS,3SR)-3-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-3-etoksi-2-metiltetrahidrofurano kaip aliejaus.

10 Taip gauto reakcijos produkto, 0.1 g 10% paladžio/medžio anglies ir 5 ml etanolio mišinį maišo, esant aplinkos temperatūrai ir vandenilio atmosferos slėgiui, 4 valandas. Mišinį filtruoja ir išgarina. Taip gauna
15 0.54 g (90%) tikslinės pradinės medžiagos, lyd.t. 136-137⁰C.

c. (2RS,3SR)-3-(5-fluor-3-hidroksifenil)-3-metoksi-2-metiltetrahidrofuraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą,
20 gauna tokiu būdu:

Kartoja metodikas, aprašytas Pastabų punkte b. betarpiškai aukščiau, išskyrus tai, kad vietoj etilo jodido naudoja metilo jodidą alkilavimo stadijoje.
25 Tikslinę pradinę medžiagą gauna su bendra 45% išeiga, lyd.t. 148-152⁰C.

d. Produktas rodo tokius charakteringus BMR signalus:

30 (CDCl₃, δ, m.d.): 1.21 (dubletas, 3H), 1.36 (tripletas, 3H), 2.5 (multipletas, 2H), 3.16 (singletas, 3H), 3.7 (kvartetas, 1H), 4.05 (kvartetas, 2H), 4.4 (kvartetas, 2H), 5.1 (singletas, 2H), 6.5 (multipletas, 8H).

11 PAVYZDYS

4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-
fenil]-4-hidroksitetrahidropirano (0.25 g), natrio
5 hidrido (60% sv. dispersija mineraliniame aliejuje,
0.06 g) ir 20 ml dimetilformamido maišo kambario
temperatūroje 30 minučių. Prideda 1 ml alilo bromido ir
mišini maišo aplinkos temperatūroje 36 valandas. Mišini
išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir prisotinto
10 vandeninio amonio chlorido tirpalo. Organinį sluoksnį
perplauna vandeniu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina.
Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami
4:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio
mišini kaip eliuentą. Taip gauna aliejaus pavidalo
15 0.17 g (61%) 4-aliloksi-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-
oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidropirano.

BMR-spektras: ($CDCl_3$, δ , m.d.):

20 2.0 (multipletas, 4H), 3.5-4.0 (multipletas, 6H), 3.72
(singletas, 3H), 5.10 (multipletas, 1H), 5.12
(singletas, 2H), 5.28 (multipletas, 1H), 5.76
(multipletas, 1H), 6.6-7.5 (multipletas, 9H).

25 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-
fenil]-4-oksitetrahidropirana, naudojama kaip pradinė
medžiaga, gauna tokiu būdu:

Panaudodami metodiką su Grinjaro reakcijos panaudojimu,
30 aprašytą 1 pavyzdyje, dalyje, kuri susijusi su pradinių
medžiagų panaudojimu, 3-benziloksibrombenzeną paveikia
tetrahidropiran-4-onu, kad gautų 4-(3-benziloksifenil)-
4-hidroksitetrahidropirana su 77% išeiga, lyd.t.
84-86°C.

35

Taip gauto reakcijos produkto (1 g), 0.1 g kataliza-
toriaus paladis/medžio anglis ir 10 ml etanolio mišini

maišo, esant dviejų vandenilio atmosferų slėgiui, 6 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 50:50:1 pagal tūrį metileno chlorido, dietilo eterio ir metanolio mišinį kaip eliuentą. Tokiu būdu gauna 4-oksi-4-(3-oksifenil)-tetrahidropiraną (0.325 g, 48%), lyd.t. 165-169°C.

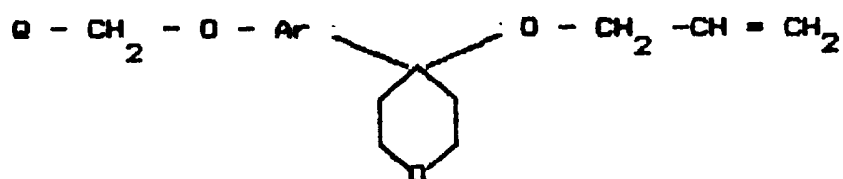
Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia 6-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-onu, kad būtų gauta tikslinė medžiaga su 70% išeiga, lyd.t. 165-167°C.

12 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 11 pavyzdyje, alilo bromidą paveikia atitinkamu 4-hidroksitetrahidropiranu, kad gautų junginius, aprašytus čia pateikiamoje lentelėje.

20

V lentelė



12 pvz. Jung. Nr.	Q	Ar	Išeiga (%)	Lyd.t. (0°C)
1 ^a	1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilas	5-fluor-1,3-fenilenas	51	aliejus
2 ^b	1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilas	5-trifluor-metil-1,3-fenilenas	99	aliejus

PASTABOS

Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

5 (CDCl₃, δ, m.d.): 1.85-2.1 (multipletas, 4H), 3.54-3.64
(multipletas, 2H), 3.73 (singletas, 3H), 3.75-4.0
(multipletas, 4H), 5.10-5.25 (multipletas, 4H), 5.75-
5.97 (multipletas, 1H), 6.63 (multipletas, 1H), 6.73-
6.84 (multipletas, 3H), 7.37-7.43 (multipletas, 1H),
10 7.59-7.68 (multipletas, 3H).

4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-
5-fluorfenil-4-hidroksitetrahidropiraną, naudojama kaip
pradinė medžiaga, gauna taip:

15

Panaudodami metodiką, aprašytą paskutinėje pastraipoje
Pastabų punkte c., po I lentelės 2 pavyzdyje, atlieka 4-
(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-hidroksitetrahidropirano
hidrinimą, kad gautų 4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-
20 hidroksi-tetrahidropiraną su 79% išeiga, lyd.t. 158-160°C.

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, gautą tokiu
būdu reakcijos produktą paveikia 6-brommetil-1,2-
dihidro-1-metilchinolin-2-onu, kad būtų gauta tikslinė
25 kieta pradinė medžiaga su 72% išeiga.

BMR-spektras (CDCl₃, δ, m.d.):

1.74 (išplatintas singletas, 1H), 2.04-2.22 (multipletas,
30 4H), 3.73 (singletas, 3H), 3.81-4.0 (multipletas, 4H),
5.10 (singletas, 2H), 6.6 (multipletas, 1H), 6.73
(dubletas, 1H), 6.83 (multipletas, 1H), 6.95
(tripletas, 1H), 7.35-7.43 (multipletas, 1H), 7.54-7.7
(multipletas, 3H).

35

b. Produktas rodo tokius būdingus BMR signalus:

(CDCl₃, δ, m.d.):

1.9-2.1 (multipletas, 4H), 3.56-3.59 (multipletas, 2H),
3.73 (singletas, 3H), 3.85-3.95 (multipletas, 4H), 5.0-
5 5.3 (multipletas, 2H), 5.15 (singletas, 2H), 5.1-5.31
(multipletas, 1H), 6.71-6.76 (multipletas, 1H), 7.1-
7.69 multipletas, 7H).

10 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-
5-trifluormetil]-4-hidroksitetrahidropiraną, naudojama
kaip pradinė medžiaga, gauna tokiu būdu:

15 Panaudodami metodiką, aprašytą paskutinėje pastraipoje
Pastabų punkte t., po II lentelės 6 pavyzdyje, atlieka
4-(3-benziloksi-5-trifluormetilfenil)-4-hidroksitetra-
ahidropirano hidrinimą, kad būtų gautas aliejaus
pavidalo 4-hidroksi-4-(3-hidroksi-5-trifluormetilfenil)-
tetrahidropiranas su 90% išeiga.

20 Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, gautą tokiu
būdu reakcijos produktą paveikia 6-brommetil-1,2-
dihidro-1-metilchinolin-2-onu, kad gautų tikslią
pradinę medžiagą su 70% išeiga.

25 BMR-spektras (CDCl₃, δ, m.d.):

1.64-1.69 (dubletas, 2H), 1.93 (singletas, 1H), 2.09-
2.25 (multipletas, 2H), 3.73 (singletas, 3H), 3.88-3.99
(multipletas, 4H), 5.16 (singletas, 2H), 6.7-6.75
30 (dubletas, 1H), 7.26-7.7 (multipletas, 6H).

13 PAVYZDYS

0.26 g 4[5-fluor-3-(2-propiniloksi)-fenil]-4-metoksi-
35 tetrahidropirano tirpalą 1.5 ml acetonitrilo prideda į
0.21 g 3-jodpiridino, 0.01 g bis-(trifenilfosfin)-
paladžio chlorido, 0.15 ml trietilamino, 0.01 g vario

- (I) jodido ir 1.5 ml acetonitrilo mišinį ir gautą mišinį maišo bei šildo iki 60°C 4 valandas. Mišinį atšaldo iki kambario temperatūros ir išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę išplauna vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 3:1 pagal tūrį heksano ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 0.25 g (74%) 4-[5-fluor-3-(3-(3-piridil)-prop-2-iniloksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropirano, lyd.t. 82-83°C.
- 4-[5-fluor-3-(2-propiniloksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna tokiu būdu:
- 5.34 g 4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksitetrahidropirano, propargilbromido (80% sv. % tolueno tūriui, 4.46 ml), 5.52 g kalio karbonato ir 150 ml acetono mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 16 valandų. Mišinį filtruoja ir išgarina. Likutį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir vandens. Organinę fazę perplauna vandeniu ir prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 2:1 pagal tūrį etilacetato ir heksano mišinį kaip eliuentą. Tokiu būdu gauna 5.77 g (91%) tikslinės pradinės medžiagos, lyd.t. 71-72°C.

14 PAVYZDYS

- Metodika, aprašyta 13 pavyzdyje, kartojama, išskyrus tai, kad vietoj 3-jodpiridino naudoja 3-chlor-2-jodpiridiną. Taip gauna 4-[3-(3-chlorpirid-2-il)-prop-2-iniloksi)-5-fluorfenil]-4-metoksitetrahidropiraną su 59% išeiga, lyd.t. 80-82°C.
- 3-chlor-2-jodpiridiną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna tokiu būdu:

0.74 g 2,3-dichlorpiridino ir prisotinto natrio jodido mišinys 20 ml metiletilketono ir 1 ml vandens mišinyje pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja, prideda vandenilio jodido tirpalo (55 sv. % tūriui, 0.5 ml). Mišinį pašildo iki virimo temperatūros ir deflegmuoja 16 valandų, atšaldo iki kambario temperatūros, filtruoja ir išgarina. Likutį ištirpina 10 ml vandens ir tirpalą šarmina iki pH 11, pridėdami natrio hidroksido plokštelių. Šarminį tirpalą ekstrahuoja etilacetatu. Organinę fazę išplauna su vandeniu, išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina, kad gautų aliejaus pavidalo tikslinę pradinę medžiagą (0.66 g, 55%), kurią naudoja be papildomo valymo.

15 PAVYZDYS

Metodiką, aprašytą 13 pavyzdyje, kartoja, išskyrus tai, kad vietoj 3-jodpiridino naudoja 1-jodizochinolimą (Chem. Pharm. Bull. Jap., 1982, 30, 1731). Tokiu būdu gauna aliejaus pavidalo 4-[5-fluor-3-(3-(3-(1-izochinolil)-prop-2-iniloksi)-fenil]-4-metoksitetrahidropiraną su 67% išeiga.

BMR-spektras ($CDCl_3$, δ , m.d.):

1.8-2.1 (multipletas, 4H), 2.9 (singletas, 3H), 3.7-3.9 (multipletas, 4H), 5.1 (singletas, 2H), 6.7-7.9 (multipletas, 7H), 8.25 (dubletas, 1H), 8.5 (dubletas, 1H).

16 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 11 pavyzdyje, 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-5-trifluormetil]-4-hidroksitetrahidropiraną paveikia metilo jodidu, kad gautų 4-[3-(1,2-dihidro-1-metil)-2-oksochi-

nolin-6-ilmetoksi)-5-tri-fluormetilfenil]-4-metoksi-tetrahidropiraną su 95% išeiga, lyd.t. 103°C.

17 PAVYZDYS

5

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia (2RS,4RS)-4-(3-amino-5-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiranu, kad gautų aliejaus pavidalo (2RS,4RS)-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil)-2-oksochinolin-6-ilmetilamino)-5-hidroksifenil]-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną su 46% išeiga.

10

BMR-spektras (CDSOCl₃, δ, m.d.):

15

1.05 (dubletas, 3H), 1.1-2.4 (multipletas, 4H), 2.8 (singletas, 3H), 2.8 (singletas, 3H), 3.0-3.5 (multipletas, 2H), 3.65 (singletas, 3H), 3.6-3.9 (multipletas, 1H), 4.35 (dubletas, 2H), 5.95-6.3 (multipletas, 3H), 6.65 (dubletas, 1H), 7.4-7.75 (multipletas, 3H), 7.9 (dubletas, 1H), 8.9 (multipletas, 1H).

20

(2RS,4RS)-4-(3-amino-5-oksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:

25

1 g (2RS,4RS)-4-(3-benziloksi-5-nitrofenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropirano, 0.1 g 5% katalizatoriaus paladis/anglis, 10 ml etanolio ir 10 ml metileno chlorido mišinį maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, dvi valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 1:1 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 0.67 g aliejaus pavidalo (99%) tikslinės pradinės medžiagos.

30

35

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.2 (dubletas, 3H), 1.4-2.5 (multipletas, 4H), 2.95
(singletas, 3H), 3.25-4.15 (multipletas, 6H), 6.0-6.5
5 (multipletas, 3H).

18 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-
10 brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia
(3RS,4SR)-3-hidroksi-4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-
tetrahidropirano, kad gautų (3RS,4SR)-4-3-(1,2-dihidro-
1-metil-2-okso-chinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-3-hidroksi-
4-metoksitetrahidropiraną su 84% išeiga, lyd.t. 62-66°C.

15

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.85 (multipletas, 1H), 2.5 (multipletas, 1H), 2.96
(singletas, 3H), 3.58 (multipletas, 1H), 3.72
20 (singletas, 3H), 3.72-4.25 (multipletas, 4H), 5.13
(singletas, 3H), 6.66-7.72 (multipletas, 9H).

(3RS,4SR)-3-hidroksi-4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-
tetrahidropiraną, naudojama kaip pradinė medžiaga,
25 gauna tokiu būdu:

12.5 g 4-hidroksi-4-(3-benziloksifenil)-tetrahidro-
pirano, 80 g 5-Angstromų porų dydžio molekulinį sietų
ir 90 ml tolueno šildo iki 80°C 9 valandas. Mišinį
30 filtruoja ir likutį perplauna iš eilės toluenu ir
acetonu. Filtrata ir išplovą apjungia ir išgarina.
Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami
metileno chloridą kaip eliuentą. Tokiu būdu gauna
10.5 g aliejaus pavidalo (88%) 2,3-dihidro-4-(3-
35 benziloksifenil)-6H-pirano.

I maišomą gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (2.5 g), 1.18 g natrio bikarbonato ir 30 ml metileno chlorido suspensiją, kurią atšaldo iki 0°C, prideda 2.42 g meta-chlorperbenzoinės rūgšties ir mišinį maišo 0°C temperatūroje 1 valandą, o po to aplinkos temperatūroje 15 valandų. Mišinį filtruoja ir likutį perplauna metileno chloridu. Apjungtą filtratą ir išplovą išplauna atskiestu vandeniniu natrio hidroksido tirpalu ir vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Gautą tokiu būdu epoksidą (2.3 g, 90%) naudoja be papildomo valymo.

Kad gautą aukščiau epoksidą paveiktų natrio hidroksidu, naudoja metodiką, aprašytą Tet. Les., 1968, 24, 1755. Gautą tokiu būdu reakcijos produktą išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 4:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.78 g (73%) aliejaus pavidalo (3RS,4SR)-3,4-dioksi-4(3-benziloksifenil)-tetrahidropirano, 3- ir 4-hidroksi grupės yra *trans* padėtyse.

1.76 g gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 2 g imidazolo, 2.26 g tretbutildimetilsililchlorido ir 6 ml dimetilformamido mišinį maišo kambario temperatūroje 15 valandų. Mišinį išskirsto sluoksniais tarp dietilo eterio ir vandens. Organinį sluoksnį perplauna vandeniu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 9:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.9 g (78%) (3RS,4SR)-4-(3-benziloksifenil)-3-(tretbutildimetilsililoksi)-4-hidroksitetrahidropirano, lyd.t. 90-92°C.

Gautą tokiu būdu produktą metilina, panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdžio dalyje, susijusioje su pradinių medžiagų gavimu. Taip gauna 1.69 g aliejaus

pavidalo (3RS,4SR)-4-(3-benziloksifenil)-3-(tretbutildimetilsililoksi)-4-metoksitetrahidropirano (89%).

- 5 Į gauto tokiu būdu junginio ir 32 ml tetrahidrofurano mišinį prideda tetra-n-butilamonio (1M tirpalo tetrahidrofurane, 16 ml) ir mišinį maišo, esant kambario temperatūrai, 15 valandų. Mišinį išgarina ir likutį išskirsto sluoksniais tarp dietilo eterio ir vandens. Organinę fazę išdžiovina $MgSO_4$ ir išgarina.
- 10 Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 9:1 pagal tūrį metileno chlorido ir dietilo eterio mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.06 g (86%) (3RS,4SR)-4-metoksi-tetrahidropirano, lyd.t. 85-86°C.
- 15 Taip gauto reakcijos produkto, 0.1 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 20 ml etanolio mišinį maišo aplinkos temperatūroje, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 15 valandų. Mišinį filtruoja ir išgarina, taip gauna tikslinę pradinę medžiagą (0.7 g,
- 20 92%, lyd.t. 159-160°C).

19 PAVYZDYS

- Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdžio dalyje, kuri
- 25 susijusi su pradinių medžiagų gavimu, (3RS,4SR)-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-3-hidroksi-4-metoksitetrahidropiraną paveikia metilo jodidu, dalyvaujant 15-kraun-5-, kad gautų
- 30 (3RS,4SR)-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-okso-chinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-3,4-dimetoksitetrahidropiraną (stiklo pavidalo) su 78% išeiga.

BMR-spektras ($CDCl_3$, δ , m.d.):

- 35 1.85 (multipletas, 1H), 2.5 (multipletas, 1H), 2.95 (singletas, 6H), 3.07 (multipletas, 1H), 3.72-3.94

(multipletas, 4H), 5.14 (singletas, 2H), 6.66-7.5 (multipletas, 9H).

20 PAVYZDYS

5

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia (2S,4R)-4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiranu, kad gautų (2S,4R)-4-[3-(1,2-dihidro-1-metil-2-okso-chinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną su 69% išeiga, lyd.t. 88-90°C.

10

(2S,4R)-4-(3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną, naudojamą kaip medicinė medžiaga, gauna tokiu būdu:

15

Grinjaro reagentą gauna, šildydami 4.2 g 3-benziloksibrombenzeno, 0.4 g magnio ir 10 ml tetrahidrofurano iki virimo temperatūros ir deflegmuodami 30 minučių. Mišinį palieka atšalti iki maždaug 40°C ir 1.55 g (2S)-2-metiltetrahidropiran-4-ono tirpalą 7 ml prideda lašindami. Mišinį sumaišo ir šildo iki 40°C tris valandas. Mišinį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir šalto atskiesto vandenyje druskos rūgšties tirpalo. Organinę fazę perplauna prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 10:3 pagal tūrį tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna diastereoizomerų mišinio pavidalo (2S,4R) ir (2S,4S)-4-(3-benziloksifenil)-4-hidroksi-2-metiltetrahidropiraną (3.71 g, 92%, aliejaus pavidalo, kuri dalinai atskiria, kad gautų frakciją (2.33 g), kuri prisodrinta mažiau poliariniu diastereoizomeru.

20

25

30

35

I gautos tokiu būdu prisodrintos frakcijos (2.33 g) tirpalą 16 ml dimetilformamido, kuri atšaldo iki -5°C,

prideda natrio hidrido (55 sv. % dispersija mineraliniame aliejuje, 0.39 g) ir gautą mišinį maišo šioje temperatūroje 1 valandą. Prideda 0.61 ml metilo jodido ir mišinį maišo 2 valandas bei palieka sušilti
5 iki kambario temperatūros. Mišinį išskirsto sluoksniais tarp etilacetato ir ledu atšaldyto vandens. Organinę fazę perplauna prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 20:1 pagal tūrį
10 tolueno ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 1.99 g (92%) aliejaus pavidalo (2S,4R)-4-(3-benziloksifenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropirano.

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

15
1.2 (dubletas, 3H), 1.5-1.65 (multipletas, 1H), 1.9-2.05 (multipletas, 3H), 2.96 (singletas, 3H), 3.8-4.0 (multipletas, 3H), 5.1 (singletas, 2H), 6.85-7.05 (multipletas, 3H), 7.2-7.5 (multipletas, 6H).

20
1.62 g gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 0.28 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 50 ml izopropanolio mišinį maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 5 valandas. Mišinį filtruoja ir filtratą
25 išgarina. Taip gauna aliejaus pavidalo tikslinę medžiagą su kiekybine išeiga.

(2S)-2-Metiltetrahidropiran-4-oną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, kaip buvo aprašyta aukščiau, gauna
30 tokiu būdu:

I 29 g (-)-(2S,3S,4S)-2,3-epoksihept-6-en-4-olo (J. Org.Chem., 1983, 48, 5093, junginys Nr. (-)-14, pateiktas šiame straipsnyje) tirpalą 1100 ml
35 tetrahidrofurano, kuri atšaldo iki -15°C , 30 minučių ribose prideda bis-(2-metoksietoksi)-natrio aliuminio hidrido (3,4 M tirpalas toluene, 200 ml) ir gautą

mišini, maišo 16 valandų bei palieka sušilti iki kambario temperatūros. Mišini atšaldo ledinėje vonioje ir lėtai prideda atskiesto sieros rūgšties vandeninio tirpalo (10% tūriui, 1350 ml). Kad gautų du sluoksnius, prideda natrio chlorido. Organinę fazę atskiria, o vandeninį sluoksnį ekstrahuoja etilacetatu. Apjungtas organines fazes išplauna prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovina MgSO_4 ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami 2:3 pagal tūrį heksano ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 20 g (67%) aliejaus pavidalo (2S,4R)-hept-6-en-2,4-diolo.

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

1.23 (dubletas, 3H), 1.63 (tripletas, 2H), 2.18-2.4 (multipletas, 4H), 3.93-4.38 (multipletas, 2H), 5.08-5.25 (multipletas, 2H), 5.70-5.96 (multipletas, 1H).

Gauto tokiu būdu reakcijos produkto dalies (5.6 g) tirpalą 875 ml metanolio atšaldo iki -20°C ir per 130 minučių per tirpalą praleidžia ozono turinčio deguonies srovę (apie 5% ozono). Dujinį deguonį, po to argoną praleidžia per tirpalą, kad pašalintų bet koki ozono perteklių. Prideda 20 ml dimetilsulfido ir mišinį palieka sušilti iki kambario temperatūros. Mišinį išgarina, likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami etilacetatą kaip eliuentą. Taip gauna diastereoizomerų mišinio pavidalo (2S,4R,6R) ir (2S,4R,6S)-4,6 dioksi-2-metiltetrahidropiranus (aliejaus pavidalo 3.7 g, 67%). Po aukščiau aprašytų stadijų pakartojimo į 19 g taip gauto reakcijos produkto tirpalą 90 ml etanolio, kurį atšaldo ledo vonioje, prideda 90 lašų prisotinto vandeninio chlorido tirpalo etanolyje ir gautą mišinį laiko 5°C temperatūroje 16 valandų. Mišinį išgarina, kad gautų diastereoizomerų mišinio pavidalo (2S,4R,6R)- ir (2S,4R,6S)-6-etoksi-4-

oksi-2-metiltetrahidropiraną su kiekybine išeiga (aliejaus pavidalo), kuri naudoja be papildomo valymo.

5 Gauto tokiu būdu reakcijos produkto tirpalą 45 ml dimetilformamido atšaldo iki 0°C, po to prideda iš eilės 20.4 g imidazolo ir 5 g 4 Angstremų porų dydžio molekulinių sietų. Lašindami prideda 24.3 g trietilsililo chlorido ir mišinį maišo 0°C temperatūroje 2 valandas. Mišinį išpila ant ledo ir
10 atskiria atilacetatinį ekstraktą. Organinę fazę išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį atskiedžia 300 ml dietilo eterio ir tirpalą perplauna šaltu vandeniu. Organinį sluoksnį atskiria, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina, kad gautų kaip diastereoizomerų mišinį
15 (2S,4R,6R)- ir (2S,4R,6S)-6-etoksi-2-metil-4-trietil-sililoksitetrahidropiraną (36 g, 91%), kuri naudoja be papildomo valymo.

Iš eilės į gauto tokiu būdu reakcijos produkto tirpalą
20 300 ml metileno chlorido, kuri atšaldo iki 5°C, prideda 15.7 g trietilsilano ir 29.1 g trifluormetan-sulforūgšties trimetilsililo esterio ir mišinį maišo 5°C temperatūroje 30 minučių. Mišinį išpila į 50 ml ledu atšaldyto vandens ir gautą mišinį maišo 5 minutes.
25 Mišinį neutralizuoja, pridėdami dalimis natrio bikarbonato. Organinį sluoksnį atskiria ir vandens sluoksnį prisotina vandenilio chloridu ir ekstrahuoja etilacetatu. Organinius tirpalus apjungia, išdžiovina MgSO₄ ir išgarina. Likutį išvalo kolonėlės
30 chromatografija, panaudodami 4:1 pagal tūrį heksano ir etilacetato mišinį kaip eliuentą. Taip gauna 6.2 g (41%) (2S,4S)-4-oksi-2-metil-tetrahidropirano.

BMR-spektras (CDCl₃, δ, m.d.):

1.15-1.25 (multipletas, 4H), 1.4-1.6 (multipletas, 1H),
1.8-2.0 (multipletas, 2H), 3.3-3.5 (multipletas, 2H),
3.7-3.8 (multipletas, 1H), 4.0 (multipletas, 1H).

5 Džonso reagentą (J.Chem.Soc., 1951, 2407; 13.3 ml 8 M
chromo trioksido tirpalas sieros rūgštyje) prideda
lašinant į gauto tokiu būdu reakcijos tirpalą 250 ml
acetono, kurį atšaldo iki 5°C. Prideda apytikriai 20
lašų izopropanolio, kad išskaidytų oksidatoriaus
10 perteklių, ir mišinį maišo aplinkos temperatūroje 30
minučių. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Likutį
ištirpina 10 ml dietilo eterio, tirpalą filtruoja per
silikagelį (Kizelgel 60 H) ir išgarina. Taip gauna
aliejaus pavidalo (2S)-2-metiltetrahidropiran-4-oną
15 (4.85 g, 81%).

BMR-spektras (CDCl₃, δ, m.d.):

1.3 (dubletas, 3H), 2.2-2.7 (multipletas, 4H), 3.6-3.8
20 (multipletas, 2H), 4.2-4.3 (multipletas, 1H).

21 PAVYZDYS

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-
25 brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia
(2S,4R)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-metil-
tetrahidropiranu, kad gautų (2S,4R)-4-[5-fluor-3-(1,2-
dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-fenil]-4-
metoksi-2-metiltetrahidropiraną su 66% išeiga, lyd.t.
30 91-93°C.

(2S,4R)-4-(5-fluor-3-hidroksifenil)-4-metoksi-2-
metiltetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą,
gauna tokiu būdu:

35

Metodikas, aprašytas 20 pavyzdžio dalyje, susijusioje
su pradinių medžiagų gavimu, kartoja, išskyrus tai, kad

vietoj 3-benziloksibrombenzeno naudoja 3-benziloksi-1-brom-5-fluorbenzeną. Taip iš eilės gauna:

5 diastereoizomerų pavidalo (2S,4S)- ir (2S,4S)-4-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-hidroksi-2-metiltetrahidropiraną su 87% išeiga kaip aliejų:

10 (2S,4R)-4-(3-benziloksi-5-fluorfenil)-4-metoksi-2-metiltetrahidropiraną su 58% išeiga kaip aliejų,

BMR-spektras (CDCl_3 , δ , m.d.):

15 1.2 (dubletas, 3H), 1.5-1.6 (multipletas, 1H), 1.8-2.0 (multipletas, 3H), 3.0 (singletas, 3H), 3.8-4.0 (multipletas, 3H), 5.05 (singletas, 2H), 6.6-6.8 (multipletas, 3H), 7.3-7.5 (multipletas, 5H);

20 tikslinę pradinę medžiagą su kiekybine išeiga kaip aliejų;

25 BMR spektriniai duomenys, gauti pridėjus chiralinio postūmio reagento (-)-1-(9-antranil)-2,2,2-trifluoretanolio, rodo, kad reakcijos produktas yra 98.6% optinio grynumo.

22 PAVYZDYS

30 Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 6-brommetil-1,2-dihidro-1-metilchinolin-2-oną paveikia 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4-metoksitetrahidropiranu, kad gautų 4-[4-(1,2-dihidro-1-metil-2-oksochinolin-6-ilmetoksi)-3-metoksifenil]-4-metoksitetrahidropiraną su 49% išeiga, lyd.t. $172-173^{\circ}\text{C}$ (perkristalintas iš etilacetato).

35 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4-metoksitetrahidropiraną, naudojamą kaip pradinę medžiagą, gauna taip:

Panaudodami metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, 2-brommetilnaftalena paveikia 4-brom-2-metoksifenoliu, kad gautų 3-metoksi-4-(neft-2-ilmetoksi)-brombenzeną su 62% išeiga, lyd.t. 108°C.

Panaudodami metodiką, aprašytą antroje pastraipoje Pastabų punkte c., po I lentelės 2 pavyzdyje, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia tetrahidropiran-4-onu, kad gautų 4-oksi-4-[3-metoksi-4-(naft-2-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidropiraną su 44% išeiga, lyd.t. 150-151°C (perkristalintas iš etilacetato).

Panaudodami metodiką, aprašytą priešpaskutinėje pastraipoje Pastabų punkte t., po II lentelės 6 pavyzdyje, gautą tokiu būdu reakcijos produktą paveikia metilo jodidu, kad gautų 4-metoksi-4-[3-metoksi-4-(naft-2-ilmetoksi)-fenil]-tetrahidropiraną su 52% išeiga, lyd.t. 129°C (perkristalintas iš etilacetato).

0.241 g gauto tokiu būdu reakcijos produkto, 0.02 g 10% katalizatoriaus paladis/medžio anglis ir 25 ml etanolio maišo, esant vandenilio atmosferos slėgiui, 90 minučių. Mišinį filtruoja ir filtratą išgarina. Likutį išvalo kolonėlės chromatografija, panaudodami vis didėjančio poliaringumo heksano ir etilacetato mišinius kaip eliuentą. Taip gauna 0.142 g (94%) tikslinės pradinės medžiagos su lyd.t. 92-93°C.

23 PAVYZDYS

Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja būdingas farmacinės vaistinės formas, turinčias I formulės junginį arba jo farmaciškai priimtina druską (toliau junginys X) terapiniam arba profilaktiniam naudojimui, gydant žmones:

(a) I tabletė	mg/tabletei
Junginys X	100
Laktozė (Europos farmakopėja)	182.75
Natrio kroskarmeliozė	12.0
Kukurūzų krakmolo pasta (5 sv. % pastos tūriui)	2.25
Magnio stearatas	3.0
(b) II tabletė	mg/tabletei
Junginys X	50
Laktozė (Europos farmakopėja)	223.75
Natrio kroskarmeliozė	6.0
Polivinilpirolidonas (5 sv.% pastos tūriui)	2.25
Magnio stearatas	3.0
(c) III tabletė	mg/tabletei
Junginys X	1.0
Laktozė (Europos farmakopėja)	93.25
Natrio kroskarmeliozė	4.0
Kukurūzų krakmolo pasta (5 sv.% pastos tūriui)	0.75
Magnio stearatas	1.0
(d) Kapsulė	mg/kapsulei
Junginys X	10
Laktozė (Europos farmakopėja)	488.5
Magnio stearatas	1.5

(e) I injekcija	(50 mg/ml)
Junginys X	5.0 sv.% tūriui
1 M natrio hidroksido tirpalas	15.0 sv.% tūriui
0.1 M druskos rūgšties tirpalas (kad pH būtų 7.6)	
Polietilenglikolis	4.5 sv.% tūriui
Vanduo injekcijoms (padaryti 100%)	
(f) II injekcija	(10 mg/ml)
junginys X	1.0 sv.% tūriui
Natio fosfatas (D.Britanijos farmakopėja)	3.6 sv.% tūriui
1 M natrio hidroksido tirpalas	15.0 sv.% tūriui
Vanduo injekcijoms (padaryti 100%)	
(g) III injekcija	(1 mg/ml, turintis buferį iki pH 6)
Junginys X	1.0 sv. % tūriui
Natrio fosfatas (D. Britanijos farmakopėja)	2.26 sv. % tūriui
Citrinos rūgštis	0.38 sv. % tūriui
Polietilenglikolis	3.5 sv.% tūriui
Vanduo injekcijoms (padaryti 100%)	
(h) I aerosolis	mg/ml
Junginys X	10.0
Sorbito trioleatas	13.5
Trichlorfluormetanas	910.0
Dichlordifluormetanas	490.0

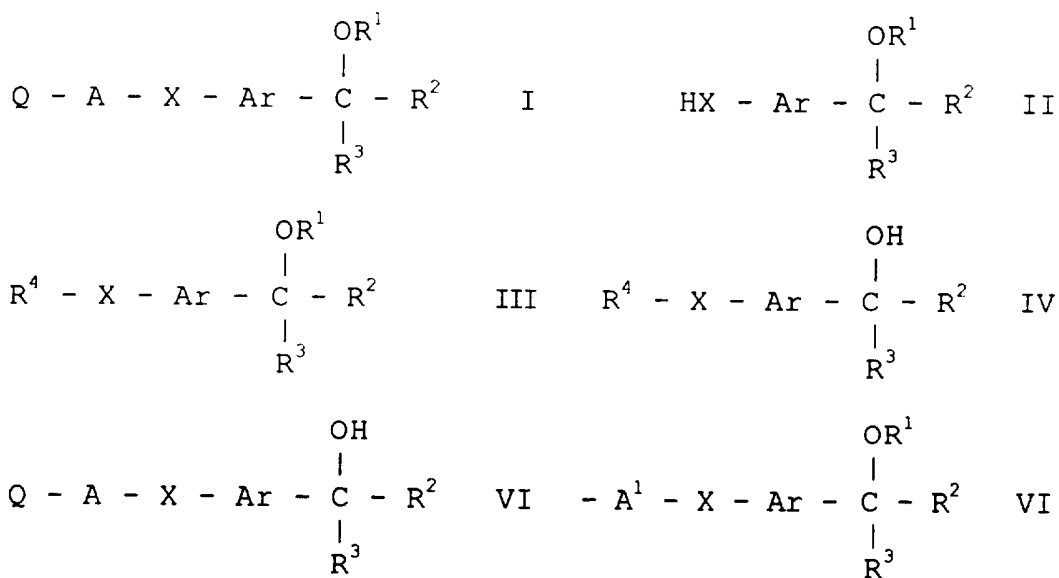
(i) II aerosolis	mg/ml
Junginys X	0.2
Sorbito trioleatas	0.27
Trichlorfluormetanas	70.0
Dichlordifluormetanas	280.0
Dichlortetrafluoretanas	1094
(j) III aerosolis	mg/ml
Junginys X	2.5
Sorbito trioleatas	3.38
Trichlorfluormetanas	67.5
Dichlordifluormetanas	1086.0
Dichlortetrafluoretanas	191.6
(k) IV aerosolis	mg/ml
Junginys X	2.5
Sojos lecitinas	2.7
Trichlorfluormetanas	67.5
Dichlordifluormetanas	1086.0
Dichlortetrafluoretanas	191.6

PASTABA

5 Aukščiau nurodytos kompozicijos gali būti gautos pagal visuotinai priimtas metodikas, gerai žinomas farmacinėje praktikoje. Tabletės (a)-(c) gali būti enterosolubiliai padengtos visuotinai priimtu būdu, pvz., kad būtų celiuliozės acetato ftalato apdangalas.

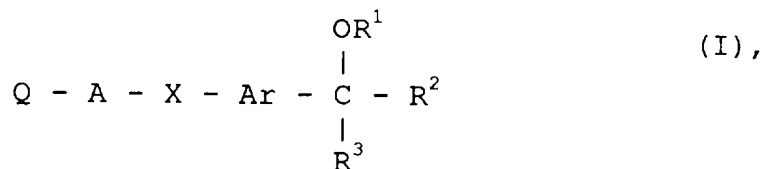
10 Aerosolinės kompozicijos (h)-(k) gali būti panaudotos kartu su standartiniais aerosoliniais matuokliais su pamatuotomis dozėmis, o suspenduojančios priemonės-

sorbīto trioleātas ir sojos lecitīnas gali būti pakeisti kitomis suspenduojančiomis priemonėmis, tokiomis kaip sorbito monooleātas, sorbito seskvioleātas, polisorbātas 80, poliglicerīno oleātas
5 arba oleīno rūgštis.



IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Heterocikliniai junginiai pagal I formulę



5

kurioje Q yra šešių narių monociklinė arba dešimties narių biciklinė heterociklinė liekana, turinti vieną arba du azoto atomus, kurie gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš halogeno, hidroksi-, okso-

10 karboksi-, ciano-, amino-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi-, fluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino-, di-[(1-4C)-alkil]-amino-, hidroksi-(1-4C)-alkilo, amino-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkilamino-(1-4C)-alkilo, di-[(1-4C)-alkil]-amino-(1-4C)-alkilo, amino-(2-4C)-alkoksi-,

15 (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi-, di-[(1-4C)-alkil]-amino-(2-4C)-alkoksi-grupių ir fenil-(1-4C)-alkilui, ir kurios fenilo grupė nurodytame fenil-(1-4C)-alkilui pakaite gali turėti pakaitą, parenkamą iš halogeno, (1-4C)-alkilo ir (1-4C)-alkoksi-grupės;

20

A reiškia (1-6C)-alkileną, (3-6C)-alkenileną, (3-6C)-alkinileną arba ciklo-(3-6C)-alkileną;

25

X reiškiaoksi-, tio-, sulfinilo, sulfonilo arba imino-grupę;

30

kurioje Ar reiškia fenileną, kuris gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš halogeno, hidroksi-, amino-, nitro-, ciano-, ureido-, karbamoilo, (1-4C)-alkilo, (3-4C)-alkeniloksi-, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltio-, (1-4C)-alkiltionilo, (1-4C)-alkilsulfonilo, (1-4C)-alkilamino-, di-[(1-4C)-alkil]-aminofluor-(1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksikarbonilo, N-[(1-4C)-alkil]-karbamoilo, N,N-di-[(1-4C)-alkil]-karbamoilo, (2-4C)-

alkanoilamino-, ciano-(1-4C)-alkoksi-, karbamoil-(1-4C)-alkoksi-, amino-(2-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkilamino-(2-4C)-alkoksi-, di-[(1-4C)-alkil]-amino-(2-4C)-alkoksi- ir (1-4C)-alkoksikarbonil-(1-4C)-alkoksi-grupės;

5

arba

Ar reiškia šešių narių heterociklinę liekaną, turinčią iki trijų azoto atomų, kurie gali turėti vieną arba du pakaitus, parenkamus iš halogeno, hidroksi-, amino-,
10 ciano-, (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi, (1-4C)-alkilamino- ir di-[(1-4C)-alkil]-amino-grupės;

R¹ reiškia vandenilį, (1-6C)-alkilą, (3-6C)-alkenilą, (3-6C)-alkinilą, ciano-(1-4C)-alkilą arba (2-4C)-alkanoilą; arba
15

R¹ reiškia benzoilą, kuris gali nešti pakaitą, parenkamą iš halogeno, (1-4C)-alkilo ir (1-4C)-alkoksi-grupės;
20

ir kurioje R¹ ir R² kartu sudaro grupę pagal formulę-A²-X²-A³-, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A² ir A³ prijungti, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų
25 cikle, kurioje A² ir A³ gali būti vienodi arba skirtingi ir kiekvienas yra (1-4C)-alkilenas, o X² yraoksi-, tio-, tionilo, sulfonilo arba imino-grupė, ir kurios ciklas gali turėti vieną arba du pakaitus, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, parenkami iš hidroksi-,
30 (1-4C)-alkilo, (1-4C)-alkoksi-, (1-4C)-alkiltio-, (1-4C)-alkiltionilo ir (1-4C)-alkilsulfonilo, ir kurios ciklas gali turėti (1-4C)-alkilen-dioksi-pakaitą;

jų izomerai, tautomerai ir jų farmaciškai priimtina
35 druska.

2. I formulės heterociklas pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad I formulėje Q reiškia
piridilą, pirimidinilą, pirazinilą, chinolilą,
izochinolilą, chinazolinilą arba chinoksalinilą, kuris
5 gali turėti vieną, du arba tris pakaitus, parenkamus iš
fluoro, chloro, hidroksi-, okso-, metilo, etilo,
propilo, trifluormetilo, 2-fluoretilo, 2-
dimetilaminoetilo ir benzilo;

10 kurioje A reiškia metileną, 1-propenileną arba 1-
propinileną;

X reiškia oksi- arba imino- grupę;

15 Ar reiškia fenileną-1,3 arba 1,4-fenileną, kuris
nebūtinai gali turėti vieną arba du pakaitus,
parenkamus iš fluoro, chloro, oksi-, amino-, nitro-,
ureido-, metilo, metoksi-, dimetilamino-,
trifluormetilo, acetamido-, ir cianometoksi-grupės;
20 arba Ar reiškia 3,5-piridileną arba 3,5-piridazinileną;

R^1 yra metilas, etilas, alilas arba 2-propinilas;

R^1 ir R^2 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri
25 kartu su anglies atomu, prie kurio A^2 ir A^3 prijungti,
sudaro ciklą, turintį nuo 5 iki 7 atomų cikle, kurioje
 A^2 ir A^3 gali būti vienodi arba skirtingi ir kiekvienas
yra metilenas, etilenas arba trimetilenas, o X^2 yra
deguonies atomas, ir kurios (grupės) ciklas gali turėti
30 vieną arba du pakaitus, parenkamus iš oksi-, metilo,
etilo ir metoksi-grupės;

arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druska.

35 3. I formulės heterociklas pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad I formulėje Q reiškia 2-
piridilą, 3-piridilą, 3-piridazinilą, 2-pirimidinilą

arba 2-pirazinilą, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro, oksio-, ciano-, metilo, metoksi-grupės arba trifluormetilo, arba Q reiškia 2-chinolilą, 3-chinolilą, 6-chinolilą, 7-chinolilą, 3-izochinolilą, 5 6-izochinolilą, 7-izochinolilą, 3-cinolilą, 2-chinazolinilą, 6-chinazolinilą, 2-chinoksalinilą, 6-chinoksalinilą, 6-ftalazinilą, 1,7-naftiridin-3-ilą, 1,7-naftiridin-6-ilą, 1,8-naftiridin-3-ilą arba 2,7-naftiridin-3-ilą, kuris gali turėti vieną arba du 10 pakaitus, parenkamus iš fluoro, chloro, oksio-, okso-, ciano-, metilo, metoksi-grupės ir trifluormetilo;

A reiškia metilena, etilena, trimetilena, 1-propenilena, 2-metilprop-1-enilena arba 1-propinilena;

15

X reiškia oksio-grupę;

Ar reiškia 1,3-fenilena arba 1,4-fenilena, kuris gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš fluoro, chloro, 20 oksio-, amino-, nitro-, metilo, metoksi-, metiltio-, metiltionilo, metilsulfonilo, metilamino-, dimetilamino-, trifluormetilo, acetamido-, cianometoksi- ir karbamoilmetoksi-grupės, arba Ar reiškia 2,3-, 2,5-, 3,5 arba 2,6-piridilena ar 4,6-pirimidinilena, kuris nebūtinai 25 gali turėti vieną pakaitą, parenkamą iš chloro, metilo ir metoksi-grupės;

R^1 reiškia metilą, etilą, alilą arba 2-propinilą;

30 R^2 ir R^3 kartu sudaro formulės $-A^2-X^2-A^3-$ grupę, kuri kartu su anglies atomu, prie kurio A^2 ir A^3 prijungti, sudaro ciklą, turintį nuo 4 iki 7 atomų cikle, kurioje A^2 ir A^3 gali būti vienodi arba skirtingi ir kiekvienas yra metilenas, etilenas arba trimetilenas arba 35 tetrametilenas, o X^2 yra deguonies atomas, tio-, tionilas arba sulfonilas, ir kurios (grupės) ciklas gali turėti pakaitą, parenkamą iš oksio-, metilo,

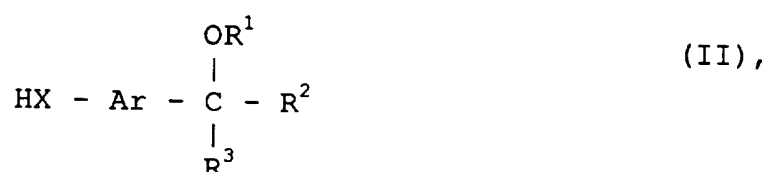
metoksi-, etoksi-, metiltio-, metiltionilo, metisulfonilo ir metilendioksi-grupės;

arba farmaciškai priimtina jo (heterociklo) druska.

5

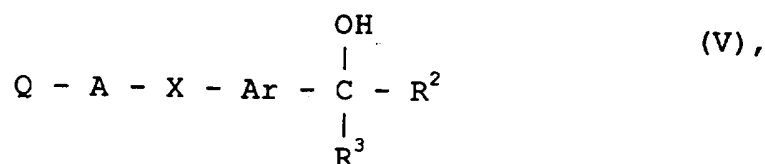
4. I formulės heterociklo pagal 1 punktą arba jo farmaciškai priimtinos druskos gavimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima:

10 a) II formulės junginio



15 kartu su junginiu pagal formulę Q-A-Z, kurioje Z yra pakeičiama grupė, alkilinią, dalyvaujant atitinkamam reagentui; su sąlyga, kad kai nariuose Q, Ar, R¹, arba R² yra amino-, imino-, alkilamino-, hidroksi- arba karboksi-grupė, bet kuri amino-, imino-, alkilamino- arba karboksilinė grupė apsaugoma įprasta apsaugine grupe ir bet kuri hidroksi-grupė gali būti apsaugota
20 įprasta apsaugine grupe, arba bet kuriai hidroksi-grupei nereikia apsaugos; po ko bet kuri nepageidaujama apsauginė grupė nariuose Q, Ar, R¹, R² arba R³ pašalinama visuotinai priimtinais būdais;

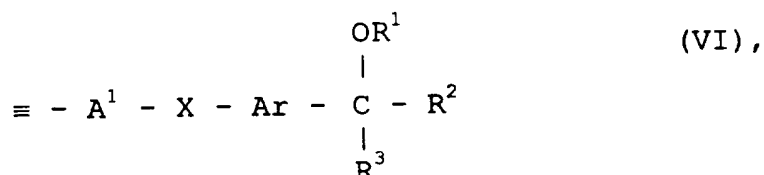
25 b) V formulės junginio



30 alkilinią, dalyvaujant atitinkamai bazei, su junginiu pagal formulę R¹-Z, kurioje R¹ ir Z turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, su sąlyga, kad kai nariuose Q, X,

Ar, R^2 arba R^3 yra amino-, imino-, alkilamino-, hidroksi- arba karboksilinė grupė, tai bet kuri amino-, imino-, alkilamino-, hidroksi- arba karboksilinė grupė apsaugoma įprasta apsaugine grupe, po ko bet kuri
 5 nepageidaujama apsauginė grupė iš Q, X, Ar, R^2 arba R^3 pašalinama visuotinai priimtinais būdais;

c) tam, kad gautų tuos I formulės junginius, kuriuose A yra (3-6C)-alkinileninė grupė, atlieka prijungimo
 10 reakciją, dalyvaujant atitinkamam metaloorganiniam katalizatoriui, heterociklinio junginio pagal formulę Q-Z, kurioje Q turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, o Z yra halogenidinė grupė, su etiniliniu VI formulės



15 junginiu, kur A^1 yra (1-4C)-alkilenas, o X, Ar, R^1 , R^2 ir R^3 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes;

d) tam, kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje A turi alkiltionilinių arba alkilsulfonilinių pakaitą, kurioje X yra tionilinė arba sulfonilinė grupė, arba kurioje R^2 ir R^3 kartu sudaro formulės $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$ grupę, kuri turi vieną arba dvi alkiltionilines arba alkilsulfonilines grupes, o X^2 yra tionilinė arba
 20 sulfonilinė grupė, atlieka junginio pagal I formulę, kurioje A turi alkiltio-pakaitą, arba kurioje R^2 ir R^3 kartu sudaro grupę pagal formulę $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, kuri turi vieną arba dvi alkil-tio-grupes, arba kurioje X^2 yra
 25 tio-grupė, oksidavimą;

30 e) tam, kad gautų tuos junginius pagal I formulę, kurioje Ar turi alkanoilamino-pakaitą, atlieka junginio pagal I formulę, kurioje Ar turi amino-pakaitą, acilinimą;

f) tam, kad gautų tuos junginius pagal I formulę, kurioje R^1 yra alkanoilas arba benzoilas, nebūtinai turintis pakaitą, kaip apibrėžta aukščiau šiame
5 aprašyme, atlieka junginio pagal I formulę, kurioje R^1 yra vandenilis, acilinimą;

g) tam, kad gautų junginius pagal I formulę, kurioje A yra alkenilenas arba R^1 yra alkenilas, atlieka
10 atitinkamo junginio, kuriame R^1 yra vandenilis, redukciją;

h) tam, kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Q turi alkilą arba pakeistą alkilini pakaitą
15 prie prieinamo azoto atomo, arba kurioje Ar turi alkoksi- arba pakeistą alkoksi-pakaitą, atlieka junginio pagal I formulę, kurioje Q turi vandenilio atomą prie nurodyto prieinamo azoto atomo arba kurioje Ar turi okso-pakaitą, alkilimą; arba

20 i) kad būtų gauti junginiai pagal I formulę, kurioje Q arba Ar turi amino pakaitą, atlieka junginio pagal I formulę, kurioje Q arba Ar turi nitro-pakaitą, redukciją;

25 ir kai reikalinga farmaciškai priimtina naujo I formulės junginio druska, ji gali būti gauta, paveikiant nurodytą junginį atitinkama rūgštimi arba baze, panaudojant visuotinai priimtą metodiką.

30 5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad turi savyje I formulės heterociklą arba jo farmaciškai priimtą druską, kaip pareikšta bet kuriame iš 1-7 punktų, kartu su farmaciškai priimtinu
35 skiedikliu arba nešikliu.