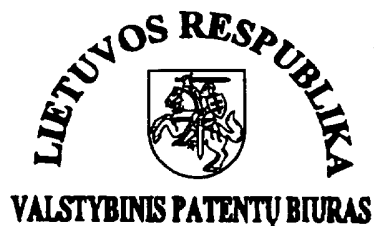


(19)



(10) **LT 3421 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3421**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 221/20,
C07D 209/96,
A61K 31/445,
A61K 31/40**

(21) Paraiškos numeris: **IP1450**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 09**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

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

(31,32,33) Prioritetas: **9223445, 1992 11 09, GB**

(72) Išradėjas:
**Paul John Harris, GB
Frank Kerrigan, GB**

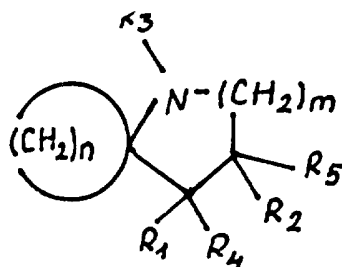
(73) Patent savininkas:
THE BOOTS COMPANY PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, GB

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Azaspiroalkanų dariniai, jų gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

Junginiai, kurių formulė I:



(I),

kurioje m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3;
n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6;

R₁ yra fenilas, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip halogenas, hidroksilo grupė, alkoksigrupė, alkanoilas, alkilas, halogenintas alkilas, alkiltiogrupė, alkilsulfinilo grupė, alkilsulfonilo grupė, cianogrupė, nitrogrupė, esant reikalui, pakeista aminogrupė, pakeista sulfamoilo grupė, pakeista karbamoilo grupė arba fenilas, arba R₁ yra naftilas;

R₂ yra H, alkilas arba fenilas;

R₃ yra H, alkilas, alkenilas arba alkoksialkilas;

R₄ yra H arba hidroksilas; ir

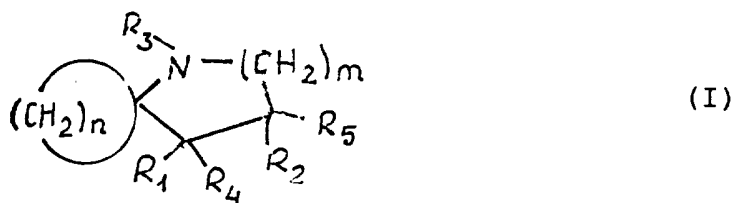
R₅ yra H arba kartu su R₄ sudaro jungtį;

ir jų farmaciškai tinkamos druskos yra naudingos gaminti vaistus, gydant nutukimą ir afektyvines ligas, tokias kaip depresija ir nerimas.

Šis išradimas skirtas naujiems azaspiroalkanų dariniams, kurie yra naujos terapinės medžiagos, jų gavimo būdui, farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai, ir jų panaudojimui, gydant nutukimą ir afektyvines ligas, tokias kaip depresija ir nerimas.

Iš JAV patento Nr. 4 430 335 yra žinomi pakeisti 1-azaspiro [4,5] dekanai ir 1-azaspiro [5,5] undekanai, kurių heterocikliniame žiede yra alkil- arba acilamino grupė. Šie junginiai pasižymi analgetiniu poveikiu. Junginiams gauti patento autoriai panaudojo atitinkamų keto-darinių redukcinių alkilinimą aminais, arba jų sąveikos su antriniais aminais reakciją, dalyvaujant Liuiso rūgščiai, kurioje susidaręs tarpinis iminas redukuojamas metalo hidridu. M. C. Kloetzel ir kt. (J. Amer. Chem. Soc., 1961, vol. 83, No 5, p. 1128-1132) gavo 2,4-difenil-1-azaspiro [4,5] decen-1-ą, kaip vieną iš alifatinių γ -nitroketonų redukcinės ciklizacijos produktų. W. H. Pearson ir kt. (J. Amer. Chem. Soc., 1992, vol. 114, No 4, p. 1329-1345), tyrinėdami transmetalavimo būdu generuotų 2-azaalililanijonų sąveiką su alkenais, gavo 1-metil-3 β , 4 α -difenil-1-azaspiro [4,5] dekaną.

Šis išradimas apima junginius, kurių formulė I:



kurioje m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3;

n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6;

R_1 yra fenilas, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip halogenas, hidroksilo grupė, alkoksilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkanilo grupė, turinti 2 arba 3 anglies atomus, alkilas, turintis nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkiltiogrupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkilsulfinilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkilsulfonilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, cianogrupė, nitrogrupė, aminogrupė, kurioje gali būti 1 arba 2 alkilo grupės, turinčios nuo 1 iki 3 anglies atomų, sulfamoilo grupė, kurioje gali būti 1 arba 2 alkilo pakaitai, turintys nuo 1 iki 3 anglies atomų, karbamoilo grupė, kurioje gali būti 1 arba 2 alkilo pakaitai, turintys nuo 1 iki 3 anglies atomų, arba fenilas, arba R_1 yra naftilas;

R_2 yra H, alkilas, turintis nuo 1 iki 3 anglies atomų, arba fenilas;

R_3 yra H, alkilas, turintis nuo 1 iki 6 anglies atomų, alkenilas, turintis nuo 3 iki 6 anglies atomų, arba alkoksialkilas, kurio alkoksigrupėje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir alkilo grupė, turinti nuo 2 iki 4 anglies atomų;

25

R_4 yra H arba hidroksilas; ir

R_5 yra H arba kartu su R_4 sudaro jungtį ir jų terapiškai tinkamos druskos.

30

I formulės junginiuose, kurie yra labiau tinkami, n yra 4 arba 5.

35

I formulės junginiuose, kurie yra labiau tinkami, m yra 1 arba 2.

I formulės junginiuose, kurie yra labiau tinkami, R_1 yra fenilas, kuris gali turėti vieną arba daugiau pakaitų, tokių kaip halogenas (pavyzdžiui, fluoras, chloras, bromas arba jodas), hidroksilo grupė, halogenintas alkilas, turintis nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuriame halogenas yra fluoras; alkoksigrupė, turinti 1 arba 2 anglies atomus; arba fenilas, arba R_1 yra naftilas. Dar labiau tinkamuose I formulės junginiuose R_1 yra fenilas, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip chloras, fluoras, hidroksilo grupė, trifluormetilas, metoksigrupė, arba fenilas, arba R_1 yra naftilas. Ypatingai tinkamuose I formulės junginiuose R_1 yra fenilas, 3-chlorfenilas, 4-chlorfenilas, 3,4-dichlorfenilas, 4-fluorfenilas, 3-(trifluormetil)fenilas, 4-hidroksifenilas, 4-metoksi-fenilas, 4-difenilas arba 2-naftilas.

I formulės junginiuose, kurie yra labiau tinkami, R_2 yra H.

I formulės junginiuose, kurie yra labiau tinkami, R_3 yra H, alkilas, turintis nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkenilas, turintis nuo 3 iki 6 anglies atomų, arba alkoksialkilas, kurio alkoksigrupėje yra nuo 1 iki 3 anglies atomų, o alkilo grupėje yra 2 arba 3 anglies atomai. Dar labiau tinkamuose I formulės junginiuose R_3 yra H, metilas, etilas, propilas, alilas arba 2-metoksietilas. Ypatingai tinkamuose I formulės junginiuose R_3 yra H.

I formulės junginiuose, kurie labiau tinkami, R_4 yra hidroksilas, o R_5 yra H, arba R_4 ir R_5 yra H, arba R_4 ir R_5 sudaro jungtį. Ypatingai tinkamuose I formulės junginiuose R_4 ir R_5 sudaro jungtį.

I formulės junginiai gali būti farmaciškai tinkamų druskų pavidalu. Tokios druskos yra hidrochloridai,

hidrobromidai, sulfatai, metansulfonatai, nitratai, maleatai, acetatai, citratai, fumaratai, tartratai (pvz., (+)-tartratai, (-)-tartratai arba jų mišiniai, 5 ir druskos su aminorūgštimis, tokiomis kaip glutamino rūgštis. I formulės junginiai ir jų druskos gali būti solvatų formoje (pavyzdžiui, hidratai).

10 Tam tikri I formulės junginiai gali būti daugiau negu vienos kristalinės formos, ir šis išradimas apima visas kristalines formas ir jų mišinius.

I formulės junginiai, kurie turi vieną arba daugiau 15 chiralinių centrų, egzistuoja įvairių optiškai aktyvių formų pavidalu. Jeigu I formulės junginiai turi vieną chiralinį centrą, junginiai egzistuoja dviejose enantiomerinėse formose, ir šis išradimas apima abu enantiomerus ir enantiomerų mišinius. Enantiomerus galima atskirti vieną nuo kito specialistui žinomais 20 būdais, pavyzdžiui, sudarant diastereomerines druskas, kurios gali būti atskirtos viena nuo kitos, pavyzdžiui, kristalinant; sudarant diastereomerinius darinius arba kompleksus, atskiriamus, pavyzdžiui, kristalinant; dujinės arba skystinės chromatografijos metodais; 25 selektyvia vieno enantiomero reakcija su enantio-meriškai specifiniu reagentu, pavyzdžiui, fermentinio esterinimo būdu; arba dujinės arba skystinės chromatografijos metodais chiralinėje aplinkoje, pavyzdžiui, su chiraliniu adsorbentu, pavyzdžiui, 30 silikageliu su prie jo prijungtu chiraliniu ligandu, arba naudojant chiralinį tirpiklį. Reikia priimti dėmesin, kad jeigu veiklioji medžiaga buvo transformuota, naudojant aukščiau minėtas metodikas, reikalinga tolimesnė stadija, kurioje produktas vėl 35 paverčiamas į veikliąją medžiagą. Galimas kitas būdas, kuriame specifiniai enantiomerai gali būti sintezuoti asimetrinės sintezės metodais, naudojant optiškai

aktyvius reagentus, substratus, katalizatorius arba tirpiklius, arba vienas enantiomeras paverčiamas į kitą asimetrinės transformacijos metodu.

5 Specifiniai I formulės junginiai yra:

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

10 5-(3-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5-(3,4-dichlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5-(4-fluorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

15 5-/3-(trifluormetil)fenil/-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5-(2-naftil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

20 5-(4-hidroksifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5-(4-chlorfenil)-1-metil-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

10-(4-chlorfenil)-6-azaspiro/4.5/decen-9-as;

25 5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/-undekanas;

5-(4-chlorfenil)-1-etil-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas;

30 5-(3-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas;

5-(3,4-dichlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas;

35 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undekanas;

5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undekanas;

5-(4-chlorfenil)-1-propil-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

1-alil-5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5 5-(4-chlorfenil)-1-(2-metoksietil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

5-fenil-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

10 5-(4-bifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as;

4-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/4.5/decen-3-as

ir jų farmaciškai tinkamos druskos.

15

Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, į kurias įeina terapiškai efektyvus I formulės junginio kiekis kartu su farmaciškai tinkamu skiedikliu arba nešikliu.

20

Čia ir toliau terminas "veiklioji medžiaga" reiškia I formulės junginį. Terapijoje veiklioji medžiaga gali būti naudojama oraliniu, rektaliniu, parenteriniu arba vietiniu būdu, geriausia oraliniu būdu. Šio išradimo kompozicijos gali turėti bet kokią žinomą farmacinės kompozicijos formą, skirtą oraliniam, rektaliniam, parenteriniam arba vietiniam naudojimui. Farmaciškai priimtini nešėjai, tinkami šioms kompozicijoms, yra gerai žinomi farmacijoje. Išradime siūlomose kompozicijose gali būti 0,1-99 svorio % veikliosios medžiagos. Išradime siūlomos kompozicijos paprastai ruošiamos dozės vienetų formoje. Geriausia vienetinė veikliosios medžiagos dozė yra nuo 1 iki 500 mg. Užpildai, naudojami gaminant šias kompozicijas, yra farmacijoje žinomi užpildai. Tabletės gali būti gaminamos, sumaišant veikliąją medžiagą su inertiniu skiedikliu, tokiu kaip kalcio fosfatas, su

25

30

35

dezintegruojančiomis medžiagomis, pavyzdžiui, kukurūzu
krakmolu ir sutepančiomis medžiagomis, pavyzdžiui,
magnio stearatu; mišinys tabletuojamas žinomais būdais.
Tabletės gaminamos specialistui žinomais būdais taip,
5 kad būtų nepertraukiamas išsiskyrimas išradime siūlomų
junginių. Jeigu reikia, tabletės gali būti padengtos
enteriniu apvalkalu žinomais būdais, pavyzdžiui,
panaudojant celiuliozės acetato ftalatą. Lygiai taip
pat kapsulės, pavyzdžiui, kietos arba minkštos
10 želatinos kapsulės, kuriose yra veiklioji medžiaga su
pridėtais ekscipientais arba be jų, gali būti
pagamintos įprastais būdais ir, jeigu reikia, padengtos
enteriniais apvalkalais žinomais būdais. Patogu, kai
kievienoje tabletėje arba kapsulėje yra nuo 1 iki
15 500 mg veikliosios medžiagos. Kitokios oralinio naudo-
jimo kompozicijos, pavyzdžiui, gali būti suspensijos
vandenyje, kuriose veiklioji medžiaga yra vandeninėje
terpėje, turinčioje netoksišką suspenduojantį priedą,
tokį kaip karboksimetilceliuliozę, bei suspensijos
20 aliejuje, kuriose išradime siūloma veiklioji medžiaga
yra tinkamame augaliniam aliejuje, pavyzdžiui,
arachisų aliejuje.

Veiklioji medžiaga gali būti granuliuojama su
25 papildomais užpildais arba be jų. Pacientas gali
vartoti pačias granules arba prieš vartojant jas galima
dėti į tinkamą skystą nešiklį (pavyzdžiui, vandenį).
Granulės gali būti dezintegruojančios medžiagos
(pavyzdžiui, farmaciškai tinkama burbuliukus gaminanti
30 pora, sudaryta iš rūgšties ir karbonato arba
bikarbonato druskos) jų dispergavimui skystoje terpėje
palengvinti.

Išradime siūlomos kompozicijos, tinkamos rektaliniam
35 vartojimui, yra žinomos tokiam vartojimui skirtos
vaistinės formos, pavyzdžiui, žvakutės, kurių pagrindas
yra kakao sviestas arba polietilenglikolis.

Išradime siūlomos kompozicijos, tinkamos parenteriniam vartojimui, yra žinomos tokiam vartojimui skirtos vaistinės formos, pavyzdžiui, sterilios suspensijos
5 arba sterilūs tirpalai tinkamame tirpiklyje.

Vietiniam vartojimui skirtos kompozicijos gali turėti matricą, kurioje šio išradimo farmakologiškai veikli medžiaga yra disperguota taip, kad junginys kontaktuoja
10 su oda, išsiskverbdamas per ją. Tinkamos transderminės kompozicijos gali būti pagamintos, sumaišant veikliąją medžiagą su vietiniam vartojimui taikomu tirpikliu, tokiu kaip mineralinė alyva, petrolatas ir/arba vaškas, pavyzdžiui, parafinas arba bičių vaškas, kartu su
15 transderminiu greitintoju, tokiu kaip dimetil-sulfoksidas arba propilenglikolis. Galimas ir kitas būdas, kuriame veiklioji medžiaga disperguojama farmaciškai tinkamame kreme arba tepale. Veikliosios medžiagos kiekis, esantis vietinio vartojimo vaistinėje
20 formoje, turi būti toks, kad junginio terapiškai efektyvus kiekis patektų per tokį laiko tarpą, koki vietinės vaistinės formos medžiaga bus ant odos.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti vartojami, panaudojant nepertraukiamą infuziją arba iš išorinio šaltinio, pavyzdžiui, intraveninė infuzija, arba iš medžiagos šaltinio, esančio kūne. Vidiniais šaltiniais gali būti implantuoti rezervuarai, kuriuose yra infuzijai skirtas junginys, iš kurių jis nepertrau-
30 kiamai patenka, pavyzdžiui, dėl osmoso; implantante gali būti (a) skystis, toks kaip suspensija arba infuzijai skirtas junginio, kuris yra labai mažai vandenyje tirpus darinys, toks kaip dodekanoato druska arba esteris, tirpalas arba (b) kieta medžiaga ant
35 implantuoto pagrindo, pavyzdžiui, sintetinės dervos arba vaško tipo medžiagos. Šis pagrindas gali būti vienas, kuriame yra visas medžiagos kiekis, arba

5 sudarytas iš kelių atskirų dalių, kuriose yra įvedamo junginio dalys. Veikliosios medžiagos kiekis vidiniame šaltinyje turi būti toks, kad junginio terapiškai efektyvus kiekis patektų į organizmą per ilgą laiko tarpą.

Kai kurių vaistinių formų atveju gali būti naudinga vartoti išradime siūlomus junginius labai susmulkintus, pavyzdžiui, smulkinant juos skysto malimo būdu.

10 Jeigu reikia, šio išradimo kompozicijose veiklioji medžiaga gali būti vartojama kartu su kitais suderinamais farmakologiškai aktyviais ingredientais.

15 Farmacinės kompozicijos, į kurias įeina I formulės junginio terapiškai efektyvus kiekis, gali būti naudojamos, gydant nutukimą ir afektyvines ligas, tokias kaip depresija ir nerimas. Kadangi tikslus veikliosios medžiagos kiekis, reikalingas gydymui, 20 priklauso nuo daugelio faktorių, pavyzdžiui, paciento amžiaus, ligos sunkumo ir ligos istorijos ir visada susijęs su vaistus skiriančio gydytojo nuožiūra, veikliosios medžiagos kiekis, skiriamas dienai yra 1-1000 mg, geriausia 5-500 mg intervale, kuris skiriamas 25 iš karto, arba, padalinus dozėmis, vieną arba daugiau kartų per dieną.

Dar kitu aspektu, šis išradimas apima I formulės junginių panaudojimą vaistų, skirtų nutukimo ir 30 afektyvinių ligų, tokių kaip depresija ir nerimas, gaminimui.

Dabar bus aprašomi I formulės junginių gavimo būdai. Šie būdai yra tolimesnis išradimo aspektas.

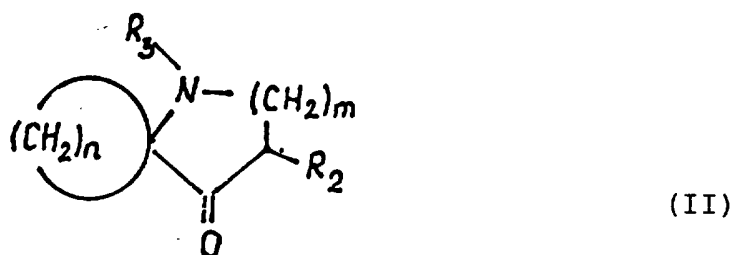
35 I formulės junginiai, kuriuose R_4 ir R_5 sudaro jungtį, gali būti gaunami dehidratuojant I formulės junginius,

kuriuose R_4 yra hidroksilas, o R_5 yra H, pavyzdžiui, (a) sieros rūgštimi arba (b) toluen-4-sulforūgštimi toluene.

- 5 I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra alkilas, gali būti gaunami alkilinant I formulės junginius, kuriuose R_3 yra H, pavyzdžiui, alkilhalogenidu, esant reikalui dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, kalio karbonatui, arba redukcinio alkilinimo būdu, panaudojant aldehydą arba ketoną ir skruzdžių rūgštį, arba redukuojantį agentą, tokį kaip natrio cianborhidridas, arba acilinant I formulės junginį, kuriame R_3 yra H acilinimo agentu, tokiu kaip acilhalogenidas, pavyzdžiui, acetilchloridas, arba karboninės rūgšties anhidridu, pavyzdžiui, acto rūgšties anhidridu, o po to redukuojant redukcijos agentu, pavyzdžiui, borano-metilsulfido kompleksu. I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra metilas, gali būti gaunami, metilinant I formulės junginį, kuriame R_3 yra H, pavyzdžiui, formaldehydu ir skruzdžių rūgštimi. I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra etilas, gali būti gaunami, acilinant I formulės junginį, kuriame R_3 yra H, pavyzdžiui, acto rūgšties anhidridu, o po to redukuojant borano-metilsulfido kompleksu.
- 25 I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra alkenilas, gali būti gaunami, veikiant I formulės junginius, kuriuose R_3 yra H, pavyzdžiui, alkenilo halogenidu, jeigu reikia, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, kalio karbonatui.
- 30 I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra alkoksialkilas, gali būti gaunami, veikiant I formulės junginius, kuriuose R_3 yra H, pavyzdžiui, alkoksialkilhalogenidu, jeigu reikia, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, kalio karbonatui.
- 35

I formulės junginiai, kuriuose ir R_4 ir R_5 yra H, gali būti gaunami, redukuojant I formulės junginius, kuriuose R_4 ir R_5 sudaro jungtį, tinkamu redukcijos agentu, pavyzdžiui vandeniliu su 10% Pd/C katalizatoriumi tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje.

I formulės junginiai, kuriuose R_4 yra hidroksilas, o R_5 yra H, gali būti gaunami, veikiant junginius, kurių formulė II:



metaloorganiniu reagentu, pavyzdžiui, organoličiu, kurio formulė III:



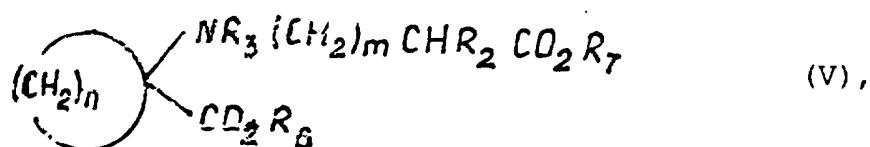
15 arba Grinjaro reagentu, kurio formulė IV:



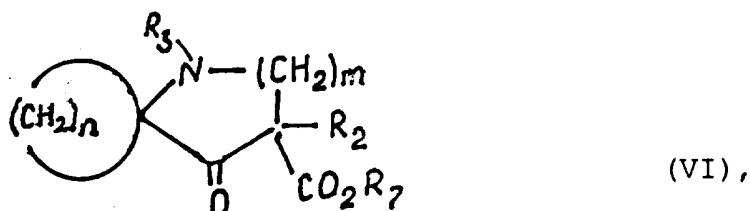
kurioje X yra chloras, bromas arba jodas, tinkamoje tirpiklių sistemoje, o po to hidrolitiškai apdorojant.

20

II formulės junginiai gali būti gaunami, veikiant junginį, kurio formulė V:



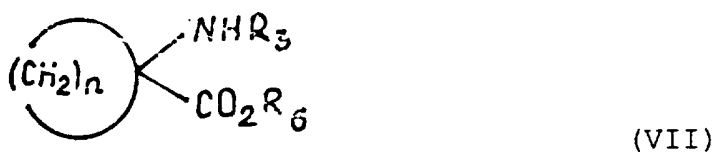
kurioje R_6 ir R_7 yra vienodi arba skirtingi ir yra alkilo grupės, turinčios nuo 1 iki 4 anglies atomų, baze, pavyzdžiui, natrio alkoksidu; reakcijoje susidaro junginys, kurio formulė VI:



- 5 kurią paveikus vandeniniu rūgšties tirpalu, gaunamas II formulės junginys.

II formulės junginiai gali būti gaunami iš V formulės junginių, pridėjus bazės, pavyzdžiui, natrio alkoksido, o po to vandeninio rūgšties tirpalo, neišskiriant VI formulės junginių.

V formulės junginiai gali būti gaunami, veikiant junginį, kurio formulė VII:



- 15 junginiu, kurio formulė VIII:



kurioje Z yra atskylanti grupė, pavyzdžiui, chloras, bromas arba jodas, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, kalio karbonatui.

VII formulės junginiai gali būti gaunami, esterinant junginį, kurio formulė IX:



alkoholiu, kurio formulė R_6OH , jeigu reikia, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui.

5

Šio išradimo junginių terapinis aktyvumas iliustruojamas toliau duodamais bandymais, atliktais su standartiniais laboratoriniais gyvuliukais.

10 **1 bandymas** (su pelėmis)

I formulės junginių terapinis aktyvumas buvo parodytas, įvertinant junginių sugebėjimą anuliuoti rezerpino hipoterminius efektus. Charles River CD1 linijos pelių patinėliai, sveriantys 18-30 g, buvo suskirstyti į grupes po penkis ir jiems duodama maisto ir vandens tiek, kiek jie nori. Po penkių valandų oraliniu būdu išmatuota kiekvienos pelės kūno temperatūra ir pelėms įleista į pilvo ruimą rezerpino (10 mg/kg) tirpalo dejonizuotame vandenyje, kuriame buvo askorbino rūgšties (50 mg/ml). Įleisto skysčio kiekis buvo 10 ml/kg kūno svorio. Po devynių valandų nuo bandymo pradžios maistas buvo paimtas, o vanduo paliktas pagal pageidavimą. Po 24 valandų nuo bandymo pradžios buvo išmatuotos pelių temperatūros ir pelėms buvo duotas oraliniu būdu tiriamas junginys, kurio dozė buvo 10 ml/kg kūno svorio. Buvo duotas vandeninis junginio tirpalas. Po trijų valandų vėl išmatuotos visų pelių temperatūros. Rezerpino sukulto kūno temperatūros kritimo procentinis pokytis išskaičiuotas pagal formulę:

30

$$\frac{[(\text{Temp. po 27 val}) - (\text{Temp. po 24 val})] \times 100}{(\text{Temp. po 5 val}) - (\text{Temp. po 24 val})}$$

5

Procentinė pokyčio reikšmė kiekvienai 5 pelių grupei buvo nustatoma, naudojant daugiau negu vieną dozę, kad būtų galima gauti dozės, kuri sukelia 50 % pokytį (ED_{50}), reikšmę. Junginių, kurie duoda 30 mg/kg arba mažesnes ED_{50} reikšmes, pavyzdžiai, duoti 1-je lentelėje. Šios srities specialistai gerai supranta, kad šis testas tinkamai atspindi junginių antidepresinį aktyvumą žmonėms.

15 **2 bandymas** (su žiurkėmis)

I formulės junginių terapinis aktyvumas buvo parodytas, įvertinant junginių sugebėjimą pašalinti rezerpino sukeltą ptozę (akių užsimerkimą). Charles River CD linijos žiurkių patinėliai, sveriantys 140-180 g, buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes po 5 žiurkes kiekviename narve ir joms duodama maistas ir vanduo, tiek kiek jos nori. 18 valandų prieš bandymą keturios iš penkių žiurkių pažymimos rašalu taip, kad kiekviena žiurkė būtų atpažįstama; po to maistas paimamas. Kitą rytą, 2 valandas prieš bandymą, žiurkės buvo pasvertos ir žiurkių apdorojimo paskyrimams panaudotas pusiau atsitiktinis kodas. Bandymas pradėtas, įvedant oraliniu būdu:

30

a) tiriamo junginio dejonizuotame vandenyje tirpalą, kurio dozė yra 10 ml/kg kūno svorio; tuoj pat po to į veną įleidžiama 1 ml/kg kūno svorio rezerpino (0,75 mg/kg) tirpalo dejonizuotame vandenyje, kuriame yra 238 mM citrinos rūgšties, 1,02 tūrio % Tween 80 ir 0,2 tūrio % benzilo alkoholio (bandomoji grupė);

35

b) dejonizuoto vandens 10 ml/kg kūno svorio, o tuoj po to į veną įleidžiama 1 ml/kg kūno svorio rezerpino (0,75 mg/kg) tirpalo dejonizuotame vandenyje, kuriame yra 238 mM citrinos rūgšties, 1,02 tūrio % Tween 8- ir 0,2 % benzilo alkoholio (teigiamos kontrolės grupė); arba

c) dejonizuoto vandens 10 mg/kg kūno svorio, o tuoj pat po to į veną įleidžiama 1 ml/kg kūno svorio dejonizuoto vandens, kuriame yra 238 mM citrinos rūgšties, 1,02 tūrio % Tween 80 ir 0,2 tūrio % benzilo alkoholio (neigiamos kontrolės grupė).

Po trijų valandų žiurkės buvo perkeltos į atskiras permatomas perspekso dėžutes (42x22x22 cm), ir jas stebėjo asmuo, nežinantis apie apdorojimą, kuri gavo kiekvienas gyvuliukas. Ptozės laipsnis buvo įvertinamas po 45 sekundžių ir po 75 sekundžių, naudojant tokią įvertinimo sistemą: 0 = akys atmerktos, 1 = akys 1/4 užmerktos, 2 = akys 1/2 užmerktos, 3 = akys 3/4 užmerktos, 4 = akys visai užmerktos. Tada buvo išskaičiuotas vidutinis ptozės laipsnis visoms vienodai apdorotoms žiurkėms (grupę paprastai sudarė aštuonios žiurkės). Tada iš teigiamos kontrolės grupės vidutinio ptozės laipsnio atimant neigiamos kontrolės grupės vidutinį ptozės laipsnį, gaunamas rezerpino sukeltas ptozės laipsnis, nesant tiriamojo junginio. Kiekvienos apdorotų žiurkių grupės vidutinis ptozės laipsnis nustatomas, esant daugiau negu vienai tiriamojo junginio dozei, ir taip gaunama dozės, kuri 50-čia %-tų pašalina rezerpino indukuotą ptozę, reikšmė (ED_{50}). Junginių, kurie turi 30 mg/kg arba mažesnes ED_{50} reikšmes, pavyzdžiai duoti 1-je lentelėje. Šios srities specialistai gerai supranta, kad aprašytas testas atspindi junginių antidepresinį aktyvumą žmonėms.

1 lentelė

Pavyzdžio Nr.	1 bandymas ED ₅₀ (mg/kg)	2 bandymas ED ₅₀ (mg/kg)
1	Neaktyvus >30	11,3
2	16	8,1
3	10,7	7,7
4	Neaktyvus >30	2,2
5	20	7,0
6	14,1	2,7
7, 23	2,0	1,4
8	16,4	5,1
9	11	3,9
10	18	8,5
11	22	Neaktyvus >30
12	11,9	11,9
13	Neaktyvus >30	21,8
14	12	30,0
15	6,9	3,8
16	9,4	3,3
17	23	3,1
18	4,8	0,5
19	14	5,8
20	26	3,0
21	Neaktyvus >30	9,1
22	30	10,1
24	11,5	Neaktyvus >30
25	Neaktyvus >30	9,9
26	Neaktyvus >30	5,6

5 Išradimą iliustruoja žemiau einantys pavyzdžiai, kurie duodami grynai dėl pavyzdžio. Galutinai kiekvieno iš šių pavyzdžių produktai charakterizuoti vienu arba daugiau iš šių metodų: dujų-skysčio chromatografija, elementinė analizė, branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija ir infraraudonoji spektroskopija.

A pavyzdys

1-aminocikloheksankarboksilo rūgštis (62,4 g) ir
sotaus etanolinio vandenilio chlorido tirpalo (400 ml)
5 mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu 7 valandas, po
to laikomas kambario temperatūroje 2 dienas. Mišinys
vėl prisotinamas vandenilio chloridu ir šildomas su
grįžtamu šaldytuvu dar 23 valandas. Tirpiklis nugari-
namas vakuume, liekana praskiedžiama ledo temperatūros
10 vandeniu ir šarminama, pridedant 5 M vandeninio natrio
hidroksido tirpalo perteklių. Produktas ekstrahuojamas
eteriu, ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio
sulfatu, tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunamas
etil-1-aminocikloheksankarboksilatas. Išeiga 50,6 g.

15 Etil-1-aminocikloheksankarboksilato (37,1 g, gauto
pagal aukščiau aprašytą metodiką), kalio karbonato
(37 g) ir etil-4-brombutirato (42,3 g) mišinys maišomas
100°C temperatūroje 10 valandų, atvėsinaamas iki
20 kambario temperatūros ir praskiedžiamas lediniu
vandeniu. Produktas ekstrahuojamas eteriu, ekstraktai
plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu, vakuume
nugarinamas tirpiklis ir gaunama alyva (46,6 g).
Nesureagavęs etil-4-brombutiratas pašalinamas
25 distilijuojant (vir. temp. 64°C/1,6 mbarų) o likęs etil-
1-(3-etoksikarbonilpropilamino)cikloheksankarboksilatas
naudojamas nevalytas. Išeiga 30,5 g.

30 Natris (8,9 g) ištirpinamas etanolyje (175 ml) ir
tirpiklis nugarinamas vakuume. Kambario temperatūroje
liekana sumaišoma su etil-1-(3-etoksikarbonilpro-
pilamino)cikloheksankarboksilatu (55,2 g, pagamintu
pagal aukščiau aprašytą metodiką) ir maišomas mišinys
šildomas iki 145°C, o reakcijoje susidaręs etanolis
35 pašalinamas distilijuojant. Nustojus skirtis etanoliui,
liekana tirpinama karštame propan-2-olyje (185 ml).
Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros,

praskiedžiamas vandeniu ir parūgštinamas iki pH 1, pridedant koncentruotos druskos rūgšties. Po to, tirpalas šarminamas, pridedant kieto kalio karbonato perteklių, ir produktas išekstrahuojamas etilo acetatu.

5 Ekstraktai džiovinami magnio sulfatu ir, pašalinus tirpiklį, vakuume, gaunamas etil-5-okso-1-azaspiro/5.5/undekan-4-karboksilatas. Išeiga 30,6 g.

Etil-5-okso-1-azaspiro/5.5/undekan-4-karboksilato (13,9 g, gauto pagal aukščiau aprašytą metodiką), koncentruotos druskos rūgšties (50 ml) ir vandens mišinys šildomas 90-95°C temperatūroje 5 valandas. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana praskiedžiama lediniu vandeniu (50 ml) ir pašarminama, pridedant 5 M natrio hidroksido tirpalo perteklių; produktas išekstrahuojamas etilacetatu,

10 ekstraktai plaunami druskos tirpalu, džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas 1-azaspirino/5.5/undekan-5-onas silpnai rudos spalvos kietos medžiagos pavidalu. Išeiga 5,9 g, lyd. temp.

15 55 °C.

20

B pavyzdys

Natris (9,4 g) ištirpinamas etanolyje (185 ml) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana kambario temperatūroje sumaišoma su etil-1-(3-etoksikarbonilpropilamino)cikloheksankarboksilatu (52,7 g, gautu pagal A pavyzdyje aprašytą metodiką) ir maišomas mišinys šildomas iki 60°C, nudistiliuojant susidariusi

25 reakcijos metu alkoholį. Kai nustoja skirtis etanolis, likę tirpiklio pėdsakai pašalinami vakuume ir gaunama kieta medžiaga. Atvėsinus ją iki kambario temperatūros, medžiaga tirpinama vandens (200 ml) ir propan-2-olio (300 ml) mišinyje ir paliekama stovėti kambario

30 temperatūroje 48 valandas. Tirpalas atšaldomas ledu ir parūgštinamas iki pH 1, pridedant koncentruotos druskos rūgšties. Tada mišinys šarminamas, pridedant kieto

35

kalio karbonato perteklių ir paliekamas stovėti kambario temperatūroje 24 valandas. Produktas išekstrahuojamas etilacetatu, ekstraktai džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas rusvos

5 kietos medžiagos pavidalo 1-azaspiro/5.5/undekan-5-onas. Išeiga 20,5 g, lyd. temp. 55°C.

C - I pavyzdžiai

- 10 Junginys, kurio formulė R_1MgBr , kurioje R_1 turi 2-je lentelėje nurodytas reikšmes, gaminamas lašinant junginio, kurio formulė R_1Br (a g) tirpalą tirpiklyje (b ml), kuris buvo eteris (k) arba tetrahidrofuranas (l) arba jų mišinys, azoto atmosferoje į metalinį magnį
- 15 (c g) iš pradžių kambario temperatūroje, o prasidėjus egzoterminei reakcijai - tirpiklio virimo temperatūroje (su grįžtamu šaldytuvu). Kai lašinimas baigiamas, mišinys maišomas kambario temperatūroje d valandų.
- 20 Po to į maišomą R_1MgBr tirpalą 0°C temperatūroje lašinamas 1-azaspiro/5.5/undekan-5-ono (e g) tirpalas tirpiklyje, kuris buvo eteris (f' ml), tetrahidrofuranas (f'' ml) arba jų mišinys. Mišinys maišomas g valandų kambario temperatūroje C ir G
- 25 pavyzdžiuose ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu H ir I pavyzdžiuose. Reakcijos mišinys (atšaldytas, jeigu reikia) skaldomas, atsargiai dedant jį į sotų vandeninį chlorido tirpalą. Produktas išekstrahuojamas etilo ecetatu, ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami
- 30 magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas vakuume.

Nevalyti produktai gryninami pagal "Nb" stulpelyje (2 lentelė) nurodytas metodikas; gaunami I formulės junginiai, kuriuose R_4 yra hidroksilas, o R_5 yra H (h g).

2 lentelės komentarai

Stulpelyje, pavadintame lyd. temp. ($^{\circ}\text{C}$), raidės NN rodo, kad lydymosi temperatūra nebuvo nustatyta.

5

2.1 Nevalytas produktas buvo tiriamas su petrolio eteriu (vir. temp. 40-60 $^{\circ}\text{C}$); gaunama laisva bazė kietos medžiagos pavidalu.

10

2.2 Nevalytas produktas trinamas su etilacetatu; gaunama laisva bazė kietos medžiagos pavidalu.

15

2.3 Žemai verdančios priemaišos pašalinamos, distiliuojant vakuume 100 $^{\circ}\text{C}$ /0,6 mbaro; gaunama ruda alyva. Trinant šią alyvą su etilacetatu, gaunama laisva bazė kietos medžiagos pavidalu.

20

2.4 Nevalytą produktą trinant su etilacetatu, gaunama kieta medžiaga, kuri toliau valoma aukšto slėgio preparatyvinės skystinės chromatografijos metodu, panaudojant silikagelį ir metanolį (eliuentas). Atitinkamos frakcijos sumaišomos, tirpiklis nugarinamas vakuume, ir gaunama kietos medžiagos pavidalo laisva bazė.

2 lentelė

Pvz. Nr.	R ₁	a	b	c	d	e	f'	f''	g	h	Nb	lyd. temp. (°C)
C	4-chlor-fenilas	39,7	263 (k)	4,98	0,5	14,31	97	0	24	9,62	2,1	143-145
D	3-chlor-fenilas	14,2	75 (k)	1,78	0,5	5,0	340	100	2,5	4,28	2,2	128-130
E	3,4-dichlor-fenilas	36,4	180 (l)	3,9	1,5	8,6	0	80	48	3,55	2.2	NN
F	4-fluorfe-nilas	6,37	35 (l)	0,9	2,5	2,5	0	20	24	1,00	2.2	170-171,5
G	3-(Trifluormetil)-fenilas	19,3 5	100 (k)	2,1	1,0	6,0	20	60	24	3,15	2.2	NN
H	4-metoksi-fenilas	60,36	170 (k) 100 (l)	3,8	0,5	10,0	0	100	24	3,89	2.3	NN
I	2-naftilas	27,8	100 (k) 100 (l)	2,3	1,0	6,6	0	70	24	2,20	2.4	NN

J pavyzdys

5

4-Chlorfenilmagnio bromidas buvo pagamintas, lašinant 4-bromchlorbenzolo (20,35 g) tirpalą eteriėje (160 ml) ir metalinį magnį (2,6 g) azoto atmosferoje iš pradžių kambario temperatūroje, po to, kai prasideda egzoterminė reakcija - tirpiklio virimo temperatūroje (su grižtamu šaldytuvu). Sulašinus šį tirpalą, mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą.

Maišomas tirpalas pašildomas iki virimo temperatūros ir i jį lašinamas 1-azaspiro/5.5/undekan-5-ono (9,7 g,

15

gauto pagal A pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas toluole (160 ml); eteris pašalinamas distiliuojant tol, kol reakcijos mišinio temperatūra pakyla iki apytikriai 95°C. Tada mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 2 valandas, paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to skaldomas, pridedant sotaus amonio chlorido vandeninio tirpalo perteklių. Produktas išekstrahuojamas etilacetatu (3 x 300 ml), ekstraktai sumaišomi ir džiovinami magnio sulfatu. Tirpiklis 10 nugarinamas vakuume, o liekana trinama su etilacetatu. Gauta kieta nedžiaga nufiltruojama, plaunama etilacetatu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas. Išeiga 15 6,7 g, lyd. temp. 158-164°C.

1 - 3 pavyzdžiai

I formulės junginiai, gauti pagal C-E pavyzdžiuose 20 aprašytas metodikas, paverčiami jų hidrochloridas, prisotinant šių junginių eterinius tirpalus vandenilio chlorido. Gautų hidrochloridų lydymosi temperatūros duotos 3-je lentelėje.

25 3 lentelė

Pavyzdžio Nr.	Pradinė medžiaga	lyd. temp. (°C)
1	C	>250 (skyla)
2	D	294-295 (skyla)
3	E	307 (skyla)

4 pavyzdys

5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekano
(3 g, gauto pagal C pavyzdyje aprašytą metodiką) ir
5 acto rūgšties anhidrido (45 ml) mišinys šildomas 90-
95°C temperatūroje 16 valandų. Acto rūgšties anhidrido
perteklius nugarinamas vakuume, o liekana trinama su
eteriu; gauta kieta medžiaga nufiltruojama. Filtratas
paliekamas stovėti kambario temperatūroje 1 valandą;
10 išsiskiria dar tam tikras kiekis kietos medžiagos, kuri
irgi nufiltruojama.

Sumaišytų kietų medžiagų (2,3 g) ir tetrahidrofurano
(21 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto
15 atmosferoje, ir per 35 minutes sulašinamas borano-
metilsulfato kompleksas (2,3 g), o dimetilsulfidas
pašalinamas distiliuojant. Kai lašinimas pabaigiamas,
mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4,5 valandos,
tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana šildoma iki
20 100°C. Pridedama 5 M druskos rūgšties (1,5 ml) ir
vandens (12,4 ml) ir tirpalas šildomas 100°C
temperatūroje 45 minutes. Tada mišinys atvėsinaamas iki
kambario temperatūros ir pridedama 5 M vandeninio
natrio hidroksido tirpalo (2,3 ml).

25 Po to, tirpalas prisotinamas kietu kalio karbonatu ir
produktas ekstrahuojamas eteriu. Ekstraktai plaunami
vandeniui, džiovinami magnio sulfatu ir, nugarinus
vakuume tirpiklį, gaunama alyva (1,7 g). Ši alyva
30 sumaišoma su anksčiau gauta alyva (0,4 g, gauta panašiu
būdu) panašaus švarumo ir valoma ekspres-
chromatografijos būdu per silikagelį, eliuentu
naudojant dichlormetano ir etilacetato mišinį (9:1).
Atitinkamos frakcijos sumaišomos, tirpikliai nugarinami
35 vakuume ir, distiliuojant gautą alyvą (1,9 g) gaunama
alyva. Išeiga 1,3 g, vir. temp. 150-155°C/0,4 mbarų.

Alyva (1,3 g) ištirpinama eteryje (20 ml) ir tirpalas prisotinamas vandenilio chloridu. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana trinama su dichlormetano ir eterio mišiniu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir
5 džiovinama vakuume kambario temperatūroje; gaunamas nevisai baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-etil-5-hidroksi-1-azaspiro/5,5/undekano hidrochloridas. Išeiga 0,6 g, lyd. temp. 146-148°C.

10 5 pavyzdys

5-(4-Chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas (5,9 g, gauto pagal C pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinama koncentruotoje sieros rūgštyje (75 ml) ir
15 maišoma kambario temperatūroje 3 valandas. Mišinys atsargiai išpilamas į ledinį vandenį (300 ml) ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama nedideliu kiekiu vandens ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje virš fosforo pentoksido. Gaunamas baltos
20 kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o sulfatas. Išeiga 6,2 g, lyd. temp. 228-233°C.

6 pavyzdys

25

Maišant kambario temperatūroje 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o sulfato (0,5 g, gauto pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką) ir vandens (5 ml) mišinį, iš pradžių susidaro judri suspensija, kuri
30 greitai tirštėja. Judrumui padidinti pridedama vandens (5 ml), ir kieta medžiaga filtruojama, plaunama vandeniu (5 ml) ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o sulfato 2,1 hidratas.
35 Išeiga 0,3 g, lyd. temp. 205-215°C.

7 pavyzdys

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o sulfato (13 g, pagaminto pagal panašią metodiką, kaip aprašyta 5 pavyzdyje) suspensija 1 M vandeniniame natrio hidroksido tirpale (200 ml) maišoma kambario temperatūroje 1 valandą, po to laisva bazė išekstrahuojama eteriu (3 x 150 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu, sukonzentruojama iki 150 ml tūrio ir filtruojama. Filtratas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu, džiovinama vakuume kambario temperatūroje 24 valandas ir 60°C temperatūroje - 8 valandas. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 8,6 g, lyd. temp. >300°C.

8 pavyzdys

5-(3-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas (2,5 g, gauto pagal D pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje (35 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 2 valandas. Mišinys atsargiai išpilamas į ledą (100 ml), susidariusios baltos nosėdos nufiltruojamos ir suspenduojamos etilacetate (300 ml). Pridedama 5 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo (250 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių. Vandeninis sluoksnis atskiriamas, ekstrahuojama etilacetatu (2 x 200 ml), organiniai tirpalai sumaišomi, plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Likusi alyva ištirpinama eteryje (100 ml), pridedama aktyvuotos anglies (1 g), mišinys pavirinamas su grižtamu šaldytuvu 5 minutes ir karštas mišinys nufiltruojamas. Atšaldytas filtratas prisotinamas vandenilio chloridu, susidariusi kieta medžiaga surenkama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume

kambario temperatūroje. Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(3-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 2,1 g, lyd. temp. 281-282⁰C (skyla).

5

9 pavyzdys

5-(3,4-dichlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas (3,0 g, pagaminto pagal E pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje (35 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 4 valandas. Po to mišinys atsargiai išpilamas į ledą (100 ml), susidariusios baltos nuosėdos nufiltuojamos ir suspenduojamos 5 M vandeninio natrio šarmo tirpale (200 ml). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 15 minučių ir po to produktas išekstrahuojamas eteriu (2 x 255 ml). Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir filtruojama. Filtratas atšaldomas ledu, prisotinamas vandenilio chloridu ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gauta balta kieta medžiaga yra 5-(3,4-dichlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 2,5 g, lyd. temp. 332⁰C (skyla).

25

10 pavyzdys

5-(4-fluorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas (1,27 g, gauto pagal F pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje (25 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 2 valandas, po to tirpalas atsargiai išpilamas ant ledo (50 ml) ir lipni kieta medžiaga nufiltruojama. Ši kieta medžiaga trinama su eteriu (2 x 50 ml), nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama kambario temperatūroje vakuume. Gauta kieta medžiaga trinama su karštu eteriu (70 ml), nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume

35

60°C temperatūroje. Gaunama balta kieta medžiaga yra 5-(4-fluorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o sulfatas. Išeiga 1,3 g, lyd. temp. 195-200°C.

5 **11 pavyzdys**

5-Hidroksi-5-/3-(trifluormetil)fenil/-1-azaspiro/5.5/undekanas (2,2 g, pagaminto pagal G pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinama koncentruotoje sieros rūgštyje (25 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 4 valandas. Mišinys atsargiai išpilamas į ledą (100 ml), ir susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos. Nuosėdos suspenduojamos 5 M vandeniniame natrio hidroksido tirpale (250 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių, po to produktas iš ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 125 ml). Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Likusi alyva ištirpinama eteriye ir tirpalas nufiltruojamas. Filtratas atšaldomas ledu, prisotinamas vandenilio chloridu ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama. Medžiaga perplaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gauta balta kieta medžiaga yra 5-/3-(trifluormetil)-fenil/-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 1,0 g, lyd. temp. >250°C (sublimuojasi).

12 pavyzdys

5-Hidroksi-5-(2-naftil)-1-azaspiro/5.5/undekano (2,1 g, gauto pagal I pavyzdyje aprašytą metodiką, p-toluensulforūgšties (1,62 g) ir tolueno (500 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 valandų, o reakcijoje išsiskiriantis vanduo pašalinamas aceotropine distiliacija (panaudojant Dean-Stark'o prietaisą). Dar pridedama tolueno (500 ml) ir p-toluolsulforūgšties (2,4 g) ir vėl virinama su grįžtamu šaldytuvu dar

35 valandas. Atšaldytas mišinys išpilamas į 5 M vandeninį natrio šarmo tirpalą (500 ml) ir intensyviai maišoma 5 minutes. Pridedama etilacetato (250 ml) ir vėl maišoma 5 minutes. Vandeninis sluoksnis atskiriamas
5 ir dar ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 500 ml). Organiniai tirpalai sumaišomi, plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir vakume nugarinus tirpiklius, gaunama alyva. Ši alyva gryninama ekspres-chromatografijos per silikagelį būdu, eliuentu
10 naudojant tolueno-trietilamino (95:5) mišinį. Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir tirpikliai nugarinami vakuume. Likusi alyva tirpinama eteryje, tirpalas nufiltruojamas, filtratas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta
15 medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gauta balta kieta medžiaga yra 5-(2-naftil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 1,8 g, lyd. temp. 297-302°C.

20 13 pavyzdys

5-Hidroksi-5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undekano (2,8 g, pagaminto pagal H pavyzdyje aprašytą metodiką), p-toluensulfonrūgšties (2,3 g) ir toluen (150 ml)
25 mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 17 valandų, o reakcijoje išsiskiriantis vanduo pašalinamas aceotropinės distiliacijos būdu (panaudojant Dean-Stark'o prietaisą). Atšaldytas mišinys išpilamas į 5 M vandeninį natrio hidroksido tirpalą (500 ml) ir
30 intensyviai maišoma 5 minutes. Po to pridedama etilacetato (259 ml) ir maišoma dar 5 minutes. Vandeninis sluoksnis atskiriamas ir dar ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 500 ml). Organiniai tirpalai sumaišomi, plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu
35 ir vakuume nugarinami tirpikliai. Gauta alyva tirpinama eteryje, tirpalas nufiltruojamas, filtratas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi

kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 2,7 g, lyd. temp. 257-166⁰C (skyla).

5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochlorido (1,0 g), ledinės acto rūgšties (20 ml) ir bromo vandenilio rūgšties (48%, 20 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6,5 valandos ir paliekamas atvėsti. Mišinys neutralizuojamas, pridedant sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo, ir produktas išekstrahuojamas eteriu (3 x 100 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir, nudistiliavus vakuume tirpiklį, gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama ekspres-chromatografijos per silikagelį būdu, eliuentu naudojant tolueno-trietilamino (4:1) mišinį. Tam tikros frakcijos sumaišomos, tirpikliai nugarinami vakuume, ir gautas produktas ištirpinamas eteryje. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-hidroksifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 0,7 g, lyd. temp. 285-295⁰C.

14 pavyzdys

5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas (5,1 g, pagamintas pagal panašią metodiką, kaip aprašyta C pavyzdyje) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje (70 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 4 valandas. Mišinys išpilamas į ledą (300 ml) ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, suspenduojama vandenyje (150 ml) ir pašarminama, pridedant 5 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo.

Susidariusi kieta medžiaga - 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-as - nufiltruojama ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje.

- 5 Šios kietos medžiagos (4,5 g) ir etilformiato (300 ml) mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 48 valandas. Mišinys sukonzentruojamas vakuume iki mažo tūrio ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama. Medžiaga perkristalinama iš etilacetato (60 ml) (karštas
- 10 tirpalas veikiamas aktyvuota anglimi spalvos pašalinimui). Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o formiatas. Išeiga 1,7 g, lyd. temp. 136-140⁰C.
- 15 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o formiato (1,7 g), skuzdžių rūgšties (15 ml) ir 37-40 % formaldehido tirpalo (30 ml) mišinys šildomas 95⁰C temperatūroje 7,5 valandos, po to atšaldomas ledu. Mišinys pašarminamas, pridedant 5 M vandeninio natrio
- 20 hidroksido tirpalo, ir produktas išekstrahuojamas etilacetatu (2 x 150 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Likusi alyva kambario temperatūroje lėtai sukietėja. Kieta medžiaga trinama su eteriu ir mišinys
- 25 nufiltruojamas. Nugarinus filtratą, lieka alyvos pavidalo liekana, kuri tirpinama eteryje, džiovinama magnio sulfatu, ir, nugarinus tirpiklį vakuume, lieka alyva, kuri kambario temperatūroje palaipsniui sukietėja. Išeiga 1,3 g.
- 30 Kieta medžiaga ištirpinama eteryje (80 ml), tirpiklis nufiltruojamas, filtratas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama
- 35 vakuume 60⁰C temperatūroje. Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-metil-1-

azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 1,2 g, lyd. temp. 243-248°C (skyla).

15 pavyzdys

5

I 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o (1,0 g, pagaminto pagal 14 pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalą eteryje (25 ml) pridedamas fumaro rūgšties (0,4 g) tirpalas metanolyje (35 ml). Tirpikliai nugarinami vakuume ir liekana trinama su eteriu; gaunama balta kieta medžiaga, kuri nufiltruojama ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o fumaratas. Išeiga 1,1 g, lyd. temp. 175-180,5°C (skyla).

16 pavyzdys

Metansulforūgšties (0,3 g) tirpalas eteryje (15 ml) sulašinamas į šaldomą 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o (0,8 g, pagaminto panašiai, kaip aprašyta 14 pavyzdyje) tirpalą eteryje (25 ml). Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o metansulfonatas. Išeiga 1,0 g, lyd. temp. 226-231,5°C.

17 pavyzdys

30

1-aminociklopentankarboksilo rūgšties (50,0 g) ir prisotinto vandenilio chloridu etanolio (350 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas. Mišinys atšaldomas, tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana praskiežiama vandeniu (150 ml). Gautas tirpalas pašarmamas, pridedant 5 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo perteklių, ir produktas

išekstrahuojamas eteriu. Ekstraktai džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas etil-1-aminociklopentankarboksilatas. Išeiga 19,6 g.

5 Vandeninis sluoksnis parūgštinamas, pridedant 5 M druskos rūgšties ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Kieta liekana sumaišoma su prisotintu vandenilio chlorido etanolio (230 ml) ir mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 6 valandas. Mišinys atšaldomas,
10 tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana praskiedžiama šaltu vandeniu (100 ml). Mišinys pašarminamas, pridedant 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo perteklių ir produktas išekstrahuojamas eteriu. Ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu
15 ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas papildomas etil-1-aminociklopentankarboksilato kiekis. Išeiga 24,3 g.

Etil-1-aminociklopentankarboksilato (43,9 g) kalio karbonato (47,8 g) ir 4-bromsviesto rūgšties etilo esterio (54,5 g) mišinys maišomas 100°C temperatūroje 10 valandų, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas lediniu vandeniu. Produktas išekstrahuojamas eteriu, ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama alyva
25 (61,1 g). Distiliuojant šią alyvą gaunamas bespalvės alyvos pavidalo 1-(3-etoksikarbonilpropilamino)ciklopentankarboksilatas. Išeiga 49,5 g, vir. temp. 109-124°C/0,6 mbaro.

30 Natris (8,4 g) ištirpinamas etanolyje (170 ml) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana sumaišoma kambario temperatūroje su 1-(3-etoksikarbonilpropilamino)ciklopentankarboksilatu (49,5 g) ir, maišant
35 mišinį, šildoma iki 100°C, nudistiliuojant reakcijoje etanolį. Kai nustoja skirtis, liekana tirpinama karštame propan-2-olyje (150 ml), tirpalas atšaldomas

iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir parūgštinamas iki pH 1, pridedant koncentruotos druskos rūgšties. Po to tirpalas šarminamas, pridedant kieto kalio karbonato perteklių ir produktas išekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas etil-10-okso-azaspiro/4.5/dekan-9-karboksilatas. Išeiga 7,6 g.

Etil-10-okso-6-azaspiro/4.5/dekan-9-karboksilato (7,6 g), koncentruotos druskos rūgšties (35 ml) ir vandens (35 ml) mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje 8 valandas. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana praskiedžiama lediniu vandeniu (35 ml) ir pašarminama, pridedant 5 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo perteklių. Produktas išekstrahuojamas etilacetatu, ekstraktai plaunami vandeniu, kuriame ištirpintas natrio chloridas, džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas 6-azaspiro/4.5/dekan-10-onas. Išeiga 3,1 g.

4-Chlorfenilmagnio bromidas pagaminamas, lašinant azoto atmosferoje 4-bromchlorbenzolo (9,6 g) tirpalą eteriėje (55 ml) į metalinį magnį (1,2 g) iš pradžių kambario temperatūroje, o po to, kai prasideda egzoterminė reakcija, tirpiklio virimo temperatūroje. Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 minučių. Į šį mišinį 0°C temperatūroje sulašinamas 6-azaspiro/4.5/dekan-10-ono (3,1 g, pagaminto pagal aukščiau aprašytą metodiką) tirpalas eteriėje (25 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Reakcija suabdoma, lėtai pridedant sotaus amonio chlorido vandeninio tirpalo perteklių, ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama. Kieta medžiaga suspenduojama vandenyje ir pašarminama, pridedant 5 M vandeninio natrio hidroksido perteklių. Produktas išekstrahuojamas etilacetatu (3 x 1000, ekstraktai džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus

tirpiklį, gaunamas 10-(4-chlorfenil)-10-hidroksi-6-azaspiro/4.5/dekanas nevisai baltos kietos medžiagos pavidalo. Išeiga 1,6 g, lyd. temp. 152-155°C.

- 5 10-(4-chlorfenil)-10-hidroksi-6-azaspiro/4.5/dekanas
(1,6 g) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje
(18 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 1,5 valandos.
Mišinys atsargiai išpilamas į ledinį vandenį (35 ml),
maišomas 0°C temperatūroje 1 valandą ir paliekamas
10 stovėti 4°C temperatūroje 24 valandas. Produktas
nufiltruojamas, plaunamas vandeniu ir džiovinamas
vakuume kambario temperatūroje. Gaunamas nevisai baltos
kietos medžiagos pavidalo 10-(4-chlorfenil)-6-
azaspiro/4.5/decen-9-o sulfatas. Išeiga 1,7 g, lyd.
15 temp. 184-190°C.

18 pavyzdys

- 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o (2,8 g,
20 gauto pašarminus jo hidrochlorido druską, pagamintą
pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką), 10 % platinos-
ant-anglies katalizatoriaus (0,24 g), etanolio (50 ml)
ir 2,5 M druskos rūgšties mišinys hidrinamas, esant
1 atmosferos slėgiui ir kambario temperatūrai, kol
25 sustoja vandenilio sugėrimas (2,5 valandas). Mišinys
nufiltruojamas, norint pašalinti panaudotą katali-
zatorių, ir tirpikliai nugarinami vakuume.

- Liekana ištirpinama etanolyje (80 ml) ir į tirpalą
30 pridedama naujo 10 % platinos-ant-anglies kataliza-
toriaus (0,23 g). Mišinys hidrinamas 1 atmosferos
slėgyje ir kambario temperatūroje 4 valandas, po to
panaudotas katalizatorius nufiltruojamas, o tirpiklis
nugarinamas vakuume. Liekana valoma sumažinto slėgio
35 ekspres-chromatografijos per silikagelį būdu, eliuentu
naudojant toluolo ir trietilamino mišinį (9:1), kuriame
yra etanolio pėdsakai. Atititnkamos frakcijos

- sumaišomos ir, vakuume nugarinus tirpiklius, gaunama kieta medžiaga (2,3 g). Ši kieta medžiaga suspenduojama propan-2-olyje (25 ml), mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, karštas mišinys nufiltruojamas ir paliekamas atšalti. Susidariusi medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunama balta kieta medžiaga (0,24 g). Sukoncentravus skystį, gaunama antra baltos kietos medžiagos porcija (0,46 g).
- 10 Šios kietos medžiagos sumaišomos, ištirpinamos eteryje (35 ml) ir tirpalas prisotinamas vandenilio chloridu. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume 95°C temperatūroje. Gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undekano hidrochloridas. Išeiga 0,6 g, lyd. temp. 311-312°C (299°C sumikštėja).

19 pavyzdys

- 20 5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochlorido (0,6 g, pagaminto pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką), 10 % paladžio-ant-anglies katalizatoriaus (0,18 g), etanolio (40 ml) ir vandens (20 ml) mišinys hidrinamas kambario temperatūroje, esant 1 atmosferos slėgiui, kol
- 25 sustoja vandenilio sugėrimas. Mišinys filtruojamas, norint atskirti panaudotą katalizatorių, po to vakuume nugarinami tirpikliai, ir lieka balta kieta medžiaga (0,6 g). Ši medžiaga trinama su eteriu (25 ml), nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunamas baltos
- 30 kietos medžiagos pavidalo 5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro/5.5/undekano hidrochloridas. Išeiga 0,5 g, lyd. temp. 287-289°C (285°C temperatūroje susitraukia).

20 pavyzdys

35

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochlorido (2,0 g, pagaminto pagal 7 pavyzdyje

aprašytą metodiką), 1-brompropano (1 ml), kalio karbonato (2,0 g) ir dimetilformamido (10 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas ir 95°C temperatūroje 24 valandas. Vėl pridedama brompropano (1 ml) ir katalitinis kalio jodido kiekis (10 mg) ir 95°C temperatūroje maišoma dar 24 valandas. Vėl pridedama brompropano (1 ml) ir 95°C temperatūroje maišoma dar 24 valandas. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas 1 M vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (100 ml) ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Ekstraktai sumaišomi, plaunami vandeniu (2 x 30 ml), džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, lieka rudos spalvos alyva. Ši alyva ištirpinama eteri (50 ml) ir tirpalas prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu, džiovinama vakuume kambario temperatūroje ir gaunamas nevisai baltos spalvos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-propil-1-azaspiro/5.5/undecen-5-o hidrochloridas. Išeiga 1,9 g, lyd. temp. 245-246°C (230°C temperatūroje susitraukia).

21 pavyzdys

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochlorido (2,0 g, pagaminto pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką), kalio karbonato (2,0 g), alilo bromido (2,9 ml) ir dimetilformamido (25 ml) mišinys maišomas 95°C temperatūroje 17 valandų, po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Mišinys praskiedžiamas vandeniu (60 ml) ir pašarminamas, pridedant 5 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo (50 ml). Produktas ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 100 ml), ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Likusi rudos spalvos alyva gryninama, panaudojant ekspres-chromatografiją per silikagelį; eliuentu naudojamas

dichlormetano ir pramoninio metilo alkoholio mišinys (99:1). Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir vakuume nugarinamas tirpiklis, ir likusi geltonos spalvos alyva (1,4 g) ištirpinama eteryje (50 ml). Tirpalas nufiltruojamas ir sumaišomas su ledo temperatūros maleino rūgšties (0,53 g) tirpalu eteryje (150 ml). Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume 50°C temperatūroje. Gaunamas baltos spalvos kietos medžiagos pavidalo 1-alil-5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o maleatas. Išeiga 1,2 g, lyd. temp. 130-133°C (125°C temperatūroje susitraukia).

22 pavyzdys

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o (1,5 g, gauto pašarminus jo hidrochlorido druską, pagamintą pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką), kalio karbonato (1,6 g) 2-metoksietilo bromido (2,7 ml) ir dimetilformamido (28 ml) mišinys maišomas 95°C temperatūroje 67 valandas ir paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Šis mišinys praskiedžiamas 1 M vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (150 ml) ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 150 ml). Ekstraktai sumaišomi, plaunami vandeniu (2 x 100 ml), džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, lieka geltona alyva (1,6 g). Ši alyva sumaišoma su kitu pavyzdžiu (0,2 g, pagamintu panašiu būdu) ir valoma ekspres-chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant toluolo ir trietilamino mišinį (95:5). Atitinkamos frakcijos sujungiamos, tirpikliai nugarinami vakuume ir likusi alyva ištirpinama eteryje (50 ml). Tirpalas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama vakuume 50°C temperatūroje 7 valandas. Gaunamas kietos baltos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-(2-metoksietil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o

1,25 hidrochloridas. Išeiga 0,7 g, lyd. temp. 135°C (skyla) (95-100°C temperatūroje suminkštėja).

23 pavyzdys

5

Per 4 valandas 0-5°C temperatūroje etanolis (4 l) prisotinamas vandenilio chloridu. Į jį pridedama iš karto 1-aminocikloheksankarboksilo rūgštis (600 g) ir mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 valandas, po to paliekamas stovėti kambario temperatūroje 72 valandas. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama lediniame vandenyje (1 l) ir pašarminama iki pH 8-9 0-5°C temperatūroje, pridedant 2 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (4 x 300 ml), ekstraktai sumaišomi ir džiovinami natrio sulfatu. Vandeninis sluoksnis pašarminamas iki pH 10, pridedant daugiau 2 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo, ir produktas vėl ekstrahuojamas dichlormetanu (4 x 200 ml). Ekstraktai sumaišomi ir džiovinami natrio sulfatu. Išdžiovinti dichlormetano ekstraktai supilami kartu ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Gaunamas silpnai gelsvos spalvos alyvos pavidalo 1-aminocikloheksankarboksilo rūgšties etilo eteris. Išeiga 669 g.

1-Aminocikloheksankarboksilo rūgšties etilo esterio (669 g), kalio karbonato (683,1 g) ir 4-bromsviesto rūgšties etilo esterio (558 ml) mišinys maišomas 130°C temperatūroje 18 valandų, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir išpilamas į ledinį vandenį (3 l). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu ir sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu. Nugarinus tirpiklį vakuume, gaunamas rudai oranžinės spalvos alyvos pavidalo etil-2-(3-etoksikarbonilpropilamino) cikloheksankarboksilatas. Išeiga 943,2 g.

Natris (8,92 g) ištirpinamas etanolyje (150 ml) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Pridedamas etil-1-(3-etoksikarbonilpropilamino)cikloheksankarboksilatas (50 g) ir mišinys maišomas 140°C temperatūroje, o
 5 reakcijos metu susidarantis etanolis pašalinamas distiliuojant. Kai nustoja skirtis etanolis, mišinys paliekamas atšalti iki kambario temperatūros; susidaro oranžinės putos. Pridedama koncentruotos druskos rūgštis (150 ml) ir vandens (150 ml) tirpalas, ir
 10 mišinys šildomas 95°C temperatūroje 7 valandas. Pridedama aktyvuotos anglies ir karštas mišinys filtruojamas per celitą, atvėsinaamas iki kambario temperatūros, ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 150 ml) ir pašarminamas žemesnėje kaip 20°C temperatūroje,
 15 pridedant 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (5 x 250 ml), sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu (200 ml), džiovinami natrio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Gaunamas gelsvos spalvos kietos medžiagos pavidalo 1-azaspiro-/5.5/undekan-5-onas. Išeiga 18,6 g.
 20

Reakcija kartojama dar du kartus, panaudojant tokius medžiagų kiekius:

25 natris (159,3 g)

etanolis (1500 ml)

30 etil-1-(3-etoksikarbonilpropilamino)cikloheksan-
 karboksilatas (447 g);

Po to koncentruota druskos rūgštis (1000 ml)

35 vanduo (1000 ml)

Bendras gauto produkto kiekis 245,11 g.

- 1-Azaspiro/5.5/undekan-5-ono (132,5 g) tirpalas toluole (1900 ml) lašinamas azoto atmosferoje per 45 minutes į maišomą 4-chlorfenilmagnio bromidą (1 M tirpalas eteri; 1904 ml); eteris šalinamas, distiliuojant
- 5 tokiu greičiu, koku lašinamas toluolo tirpalas. Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas 95°C temperatūroje dar 3 valandas, atvėsinaamas iki 20°C ir skaldomas, lašinant sotų vandeninį amonio chlorido tirpalą (1 l). Mišinys filtruojamas per "celitą", filtras plaunamas
- 10 vandeniu ir etilacetatu. Filtratas atskiriamas ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai tirpalai plaunami vandeniu (500 ml), o produktas išekstrahuojamas 5 M druskos rūgštimi (4 x 250 ml). Šioje procedūroje tam tikra
- 15 dalis produkto hidrochlorido druskos iškrenta į nuosėdas; nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos etilacetatu. Filtratas atskiriamas, o vandeninis sluoksnis plaunamas etilacetatu, pridedama kieta hidrochlorido druska ir šarminama, pridedant 5 M natrio
- 20 hidroksido vandeninio tirpalo. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami natrio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Gaunama silpnai gelsvos spalvos kieta medžiaga (136,6 g). Ši kieta medžiaga trinama su
- 25 petolio eteriu (vir. temp. 40-60°C) (500 ml); medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunamas kreminės spalvos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas. Išeiga 105,2 g.
- 30 Reakcija kartojama, panaudojant:
- 4-chlorfenilmagnio bromido (1 M tirpalas eteri, 1618 ml) 1-azaspiro/5.5/undekan-5-ono (112,6 g)
- 35 toluolo (1,6 l)
- Amonio chlorido vandeninio tirpalo (1 l),

o apdirbimo metodika buvo skirtinga; suskaldžius kompleksą amonio chlorido tirpalu, mišinys filtruojamas per "celitą" ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis
5 sluoksnis dar du kartus ekstrahuojamas etilacetatu, ir sumaišyti organiniai tirpalai džiovinami natrio sulfatu. Nugarinus tirpiklius vakuume, lieka alyva. Celitas, per kurį buvo filtruota, virinamas su etilacetatu ir karštas mišinys filtruojamas per
10 "celitą". Filtratai sumaišomi su alyva ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana trinama su ledo temperatūros petrolio eteriu (vir. temp. 60-80°C) (1000 ml); susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunamas gelsvos spalvos kietos
15 medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas. Išeiga 129,5 g.

I intensyviai maišomą sieros rūgštį (600 ml) per 20 minučių dalimis pridedamas 5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro-/5.5/undekanas (105,1 g), mišinys maišomas kambario temperatūroje dar vieną valandą ir atsargiai išpilamas į ledą (2 l); iškrenta balta medžiaga. Mišinys šaldomas ledu dvi valandas ir nuosėdos nufiltruojamos. Šios nuosėdos šarminamos,
25 dedant į 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo perteklių ir produktas ekstrahuojamas eteriu (4 x 200 ml), o po to dichlormetanu (2 x 250 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami natrio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Gaunamas kreminės spalvos kietos
30 medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro-/5.5/undecen-4-as. Išeiga 98 g.

Reakcija katalizuojama, imant 5-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-1-azaspiro/6.5/undekaną (129,5 g) ir koncentruotą
35 sieros rūgštį (600 ml). Išeiga 122,5 g.

Į 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o (98 g) tirpalą eteryje (1 l) lėtai pridedama 5M druskos rūgšties (200 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 minučių. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama šaltu vandeniu, po to dichlormetanu ir gaunama nevisai baltos spalvos kieta medžiaga. Procesas pakartojamas, naudojant likusį 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-ą, ir gaunamas papildomas kiekis nevisai baltos spalvos kietos medžiagos. Sumaišytos šios medžiagos buvo maišomos dichlormetane (1 l) vieną valandą, nufiltruojama, plaunama dichlormetanu (200 ml) ir džiovinama vakuume. Gaunama nevisai baltos spalvos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 224,3 g, lyd. temp. $>300^{\circ}\text{C}$.

24 pavyzdys

20 2-Bromchlorbenzolo (36,7 ml) tirpalas eteryje (260 ml) lašinamas azoto atmosferoje į metalinį magnį (3,8 g) iš pradžių kambario temperatūroje, o prasidėjus egzoterminei reakcijai, tirpiklio virimo temperatūroje (su grįžtamu šaldytuvu). Baigus lašinti, mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Kambario temperatūroje 1-azaspiro/5.5/undekan-5-ono (12,5 g, pagaminto pagal B pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas tetrahidrofurane (200 ml) ir mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 valandų. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas, pridedant sotaus amonio chlorido vandeninio tirpalo perteklių. Produktas ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 300 ml), ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir tirpikliai nugarinami vakuume. Gaunama ruda alyva (46,7 g). Žemai verdančios priemaišos pašalinamos distiliuojant $<100^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, esant $\approx 13,3$ mbaro slėgiui. Liekana, klampi ruda alyva, trinama etilacetate ir gaunama silpnai pilka kieta medžiaga,

kuri nufiltruojama ir džiovinama atmosferos slėgyje. Išeiga 0,17 g. Filtratas koncentruojamas atmosferos slėgyje ir gaunama dar šiek tiek šviesiai pilkos kietos medžiagos (0,11 g + 0,47 g). Visos trys medžiagos porcijos sumaišomos ir gaunama šviesiai pilkos spalvos kieta medžiaga, kuri yra 5-hidroksi-5-fenil-1-azaspiro/5.5/undekanas. Išeiga 0,75 g.

Maišomas 5-hidroksi-5-fenil-1-azaspiro/5.5/undekano (0,75 g), p-toluensulforūgštis (1,1 g) ir tolueno (340 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 96 valandas, aceotropinio distiliavimo būdu pašalinant reakcijoje susidarantį vandenį. Dar pridedama p-toluensulforūgštis (2,2 g) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu dar 144 valandas. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir skaldomas pridedant 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo pertekliumi. Produktas išekstrahuojamas toluolu, ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir, vakuume nugarinus tirpiklį, lieka alyva (1 g).

Ši alyva gryninama ekspres-chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant toluolo ir trietilamino mišinį (95:5).

Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir vakuume nugarinus tirpiklius, lieka alyva (0,34 g). Alyva ištirpinama eteryje, ir tirpalas prisotinamas vandenilio chloridu ir gauta kieta medžiaga nufiltruojama. Medžiaga plaunama eteriu, džiovinama vakume ir gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo 5-fenil-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 0,36 g, lyd. temp. 268-175°C (skyla).

25 pavyzdys

I metalinį magnį (0,75 g) azoto atmosferoje pridedama apytikriai ketvirtąją dalį 4-bromdifenilo (7,2 g) tirpalo eteriame (80 ml). Pridedama keletas lašų jodmetano ir, prasidėjus egzoterminei reakcijai, mišinys maišomas ir mišinio temperatūrai leidžiama pakilti iki virimo. Likęs 4-bromdifenilo tirpalas lašinamas virinimo su grįžtamu šaldytuvu temperatūroje, mišinys maišomas šioje temperatūroje 0,5 valandos ir tirpiklis nudistiliuojamas atmosferos slėgyje. Į liekaną lašinamas 1-azaspiro/5.5/undekan-5-ono (2,1 g pagaminto pagal B pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas toluole (120 ml) ir mišinys maišomas 95°C temperatūroje 18 valandų. Mišinys skaldomas, pridedant sotaus amonio chlorido vandeninio tirpalo perteklių (300 ml) ir produktas ekstrahuojamas eteriu (3 x 300 ml + 1 x 400 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir nugarinus vakuume tirpiklius, lieka ruda pusiau kieta medžiaga (6,74 g). Ši medžiaga trinama su etilacetatu, susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunamas nevisai baltos spalvos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-difenilil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekanas. Išeiga 1,3 g.

5-(4-difenil)-5-hidroksi-1-azaspiro/5.5/undekano (1,3 g), toluen (200 ml) ir p-toluensulforūgštis (0,9 g) maišomas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 38,5 valandos, aceotropinio distiliavimo būdu šalinant reakcijoje susidarantį vandenį. Dar pridedama p-toluensulforūgštis (0,9 g) ir virinimas su grįžtamu šaldytuvu tęsiamas dar 18 valandų. Vėl pridedama p-toluensulforūgštis (1,8 g) ir virinama dar 72 valandas. Mišinys pašarminamas, pridedant 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo (500 ml) ir produktas išekstrahuojamas eteriu (200 ml + 300 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume

nugarinus tirpiklius, lieka šviesiai ruda gumos pavidalo medžiaga (1,15 g).

5 Produktas ištirpinamas eterio ir etilacetato mišinyje (1:1) (150 ml), tirpalas atšaldomas ledu ir prisotinamas vandenilio chloridu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, džiovinama vakuume kambario temperatūroje 16 valandų ir 85°C temperatūroje - 8 valandas. Gaunamas šviesiai rudos spalvos kietos medžiagos pavidalo 5-(4-difenil)-1-azaspiro/5.5/undecen-4-o hidrochloridas. Išeiga 0,9 g, lyd. temp. 288-292°C (skyla) (280°C temperatūroje susitraukia).

10

26 pavyzdys

15 Etil-1-aminocikloheksankarboksilato (58 g, pagaminto pagal A pavyzdyje aprašytą metodiką), kalio karbonato (59 g) ir etil-3-brompropionato (61,4 g) mišinys maišomas 110-135°C temperatūroje 32,5 valandos, 120-145°C temperatūroje 3,5 valandos ir 145-150°C temperatūroje dar 3 valandas, po to išpilamas į ledinį vandenį (600 ml). Produktas išekstrahuojamas eteriu (2 x 400 ml), ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume nugarinus tirpiklį, lieka geltona alyva (63,75 g). Distiliuojant šią alyvą, gaunamas bespalvės alyvos pavidalo 1-(2-etoksikarboniletilamino)cikloheksankarboksilo rūgšties etilo esteris. Išeiga 26,3 g, vir. temp. 126-135°C/0,95 mbaro.

20

25

30 Natris (5,0 g) ištirpinamas etanolyje (280 ml) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana sumaišoma su etil-1-(2-etoksikarboniletilamino)cikloheksankarboksilatu (26,3 g) ir, maišant, mišinys šildomas iki 120°C, šalinant reakcijoje susidaranti etanolį distiliacijos būdu. Kai nustoja skirtis etanolis, mišinys šiek tiek atvėsintas ir pridedama vandens (100 ml) ir koncentruotos druskos rūgšties (50 ml). Mišinys

35

šildomas 95°C temperatūroje 41 valandą, atšaldomas iki kambario temperatūros ir šarminamas, pridedant 5 M natrio hidroksido vandeninio tirpalo. Produktas išekstrahuojamas eteriu (3 x 400 ml), ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume nugarinus tirpiklį, lieka rudos spalvos alyvos pavidalo 1-azaspiro/4.5/dekan-4-onas. Išeiga 12,8 g.

4-Chlorfenilmagnio bromidas gaminamas, azoto atmosferoje lašinant 4-bromchlorbenzolo (27 g) tirpalą eteryje (220 ml) į metalinį magnį (3,4 g) iš pradžių kambario temperatūroje, o prasidėjus egzoterminei reakcijai, tirpiklio virimo temperatūroje (su grįžtamu šaldytuvu). Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 valandos. Po to į mišinį lašinamas 1-azaspiro/4.5/dekan-4-ono (9 g) tirpalas toluole (220 ml), o eteris pašalinamas distiliuojant. Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas 100-111°C temperatūroje 45 minutes, ir paliekamas stovėti kambario temperatūroje 16 valandų. Dar 2 valandas mišinys kaitinamas 140°C temperatūroje, atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas, pridedant amonio chlorido sotaus vandeninio tirpalo (500 ml). Produktas išekstrahuojamas etilacetatu (2 x 300 ml; 1 x 200 ml), ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir vakuume nugarinus tirpiklį, lieka rudai oranžinės spalvos pusiau kieta medžiaga (11,0 g).

Ši pusiau kieta medžiaga trinama su etilacetatu, susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, džiovinama vakuume 50°C temperatūroje ir gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo 4-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-1-azaspiro/4.5/dekanas (2,4 g), kuriame yra priemaišos, identifikuotos kaip 4-hidroksi-1-azaspiro/4.5/dekan-1,3-dienas. Šis nevalytas produktas naudojamas tolimesnėje stadijoje.

Nevalytas 4-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-1-azaspiro/4.5/dekanas (2,2 g) ištirpinamas koncentruotoje sieros rūgštyje (27 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Mišinys išpilamas į ledą, susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos, tirpinamos vandenyje, šarminama, pridedant 5 M natrio hidroksido tirpalo ir produktas ekstrahuojamas eteriu (3 x 200 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu ir sukonzentruojami iki 100 ml tūrio, vakuume nugarinant tirpiklį. Tirpalas prisotinamas vandenilio chloridu, ir susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama. Išdžiovinus vakuume 60°C temperatūroje 7 valandas, gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo 4-(4-chlorfenil)-1-azaspiro/4.5/decen-3-o hidrochloridas. Išeiga 1,1 g, lyd. temp. 225-233°C (skyla).

27 pavyzdys

Šio išradimo junginių panaudojimas farmacinių kompozicijų gamyboje iliustruojamas toliau duodamais aprašymais. Šiuose aprašymuose terminas "veiklioji medžiaga" reiškia bet kurią šio išradimo junginį, bet ypatingai bet kurią junginį, kuris yra aukščiau aprašytų pavyzdžių galutinis produktas.

a) Kapsulės

Gaminant kapsules, deagreguojama ir sumaišoma 10 svorio dalių veikliosios medžiagos ir 240 svorio dalių laktozės. Šiuo mišiniu užpildomos kietos želatinos kapsulės; į kiekvieną kapsulę dedama veikliosios medžiagos vienetinės dozės vieneto dalis.

b) Tabletės

Tabletės gaminamos iš tokių ingredientų:

	Svorio dalys
Veiklioji medžiaga	10
Laktozė	190
Kukurūzų krakmolas	22
Polivinilpirolidonas	10
Magnio stearatas	3

5 Veiklioji medžiaga, laktozė ir dalis krakmolo deagreguojama, sumaišoma ir gautas mišinys granuliuojamas su polivinilpirolidonu etanolyje. Sausas granuliatas sumaišomas su magnio stearatu ir likusiu krakmolu. Mišinys presuojamas tabletes gaminančia mašina; gaunamos tabletės, kurių kiekvienoje yra veikliosios medžiagos vienetinė dozė arba dozės vieneto dalis.

10 c) Tabletės su enteriniu apvalkalu

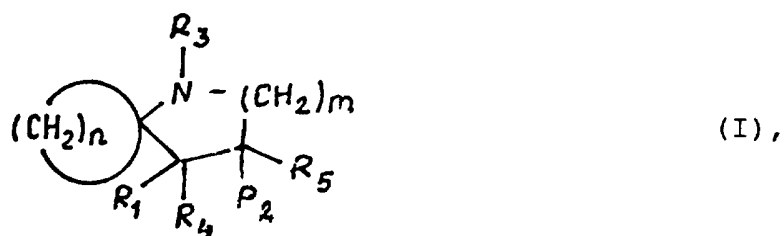
15 Aukščiau aprašytu būdu (b) pagaminamos tabletės. Šios tabletės padengiamos enteriniu apvalkalu patogiu būdu, naudojant 20 % celiuliozės acetato ftalato ir 3 % dietilftalato tirpalą etanolio:dichlormetano mišinyje (1:1).

d) "Žvakutės"

20 Gaminant "žvakutes", 100 svorio dalių veikliosios medžiagos įterpiama į 1300 svorio dalių triglicerido, kuris yra "žvakučių" pagrindas, ir iš mišinio suformuojamos "žvakutės", kurių kiekvienoje yra terapiškai efektyvus veikliojo ingrediento kiekis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, kurių formulė I:



kurioje m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3;

5

n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6;

R_1 yra fenilas, kuriame, esant reikalui, gali būti
 vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno,
 10 hidroksigrupės, alkoksigrupės, turinčios nuo 1 iki
 3 anglies atomų, alkanoilo, turinčio 2 arba 3 anglies
 atomus, alkilo, turinčio nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 halogeninto alkilo, turinčio nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 alkiltiogrupės, turinčios nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 15 alkilsulfinilo, turinčio nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 alkilsulfonilo, turinčio nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 cianogrupės, nitrogrupės, aminogrupės, kuriose, kaip
 pakaitai, gali būti 1 arba 2 alkilo grupės, kiekviena
 iš jų turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, sulfamoilo
 20 grupės, kuriose, kaip pakaitai, gali būti 1 arba
 2 alkilo grupės, kiekviena iš jų turinti nuo 1 iki
 3 anglies atomų, karbamoilo grupės, kuriose, kaip
 pakaitai, gali būti 1 arba dvi alkilo grupės, kiekviena
 iš jų turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų, arba fenilas,
 25 arba R_1 yra naftilas;

R_2 yra H, alkilas, turintis nuo 1 iki 3 anglies atomų,
 arba fenilas;

R_3 yra H, alkilas, turintis nuo 1 iki 6 anglies atomų, alkenilas, turintis nuo 3 iki 6 anglies atomų, arba alkoksialkilas, kurio alkoksigrupėje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, o alkilo grupėje yra nuo 2 iki 4 anglies atomų;

R_4 yra H arba hidroksigrupė; ir

R_5 yra H arba kartu su R_4 reiškia jungtį, ir šių junginių farmaciškai tinkamos druskos.

2. I formulės junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_1 yra fenilas, 3-chlorfenilas, 4-chlorfenilas, 3,4-dichlorfenilas, 4-fluorfenilas, 3-(trifluormetil)fenilas, 4-hidroksifenilas, 4-metoksifenilas, 4-difenililas arba 2-naftilas.

3. I formulės junginiai pagal bet kuri iš ankstesniųjų punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_2 yra H.

4. I formulės junginiai pagal bet kuri iš ankstesniųjų punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_3 yra H.

5. I formulės junginiai pagal bet kuri iš ankstesniųjų punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_4 yra hidroksigrupė, o R_5 yra H, ir R_4 ir R_5 yra H, arba R_4 ir R_5 kartu reiškia jungtį.

6. I formulės junginiai pagal 1 punktą:

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-(3-chlorfenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-(3,4-dichlorfenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-(4-fluorfenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5

5-[3-(trifluormetil)fenil]-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-(2-naftil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-(4-hidroksifenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

10

5-(4-chlorfenil)-1-metil-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

10-(4-chlorfenil)-6-azaspiro[4,5] decen-9-as;

15

5-(4-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro[5.5] undekanas;

5-(4-chlorfenil)-1-etil-5-hidroksi-1-azaspiro[5.5] undekanas;

5-(3-chlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro[5.5] undekanas;

20

5-(3,4-dichlorfenil)-5-hidroksi-1-azaspiro[5.5] undekanas;

5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro[5.5] undekanas;

25

5-(4-metoksifenil)-1-azaspiro[5.5] undekanas;

5-(4-chlorfenil)-1-propil-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

1-alil-5-(4-chlorfenil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

30

5-(4-chlorfenil)-1-(2-metoksietil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

5-fenil-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

35

5-(4-difenilil)-1-azaspiro[5.5] undecen-4-as;

4-(4-chlorfenil)-1-azaspiro[4.5] decen-4-as;

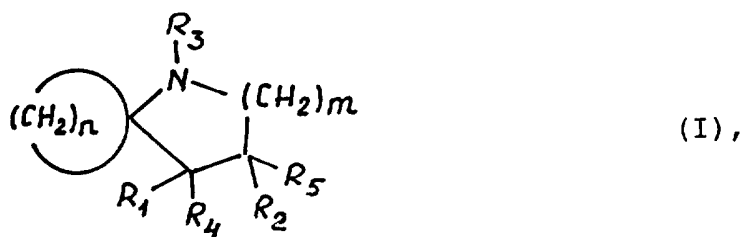
ir jų farmaciškai tinkamos druskos.

7. Farmacinės kompozicijos, b e s i s k i r i a n -
č i o s tuo, kad į jas įeina terapiškai efektyvus
kiekis junginio, kurio formulė I, kartu su farmaciškai
tinkamu skiedikliu arba nešikliu.

5

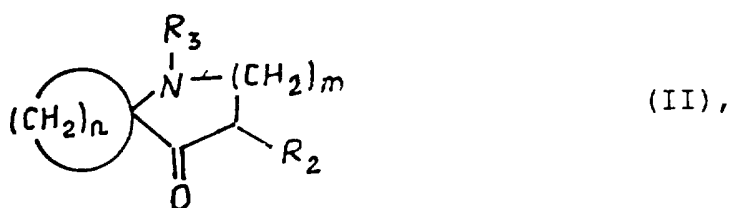
8. I formulės junginio pagal bet kuri iš nuo 1 iki
6 punktų, kaip vaisto, panaudojimas nutukimo,
afektyvinių sutrikimų, depresijos ir nerimo gydymui.

10 9. Junginių, kurių formulė I:



kurioje R_4 yra hidroksigrupė, o R_5 yra H,

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
atlieka junginio, kurio formulė II:



15 reakcija su metaloorganiniu reagentu, o po to
hidrolitiškai apdoroja.

10. I formulės junginių, kuriuose R_4 ir R_5 kartu reiškia
jungtį, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo,
20 kad dehidratuoja I formulės junginį, kuriame R_4 yra
hidroksigrupė, o R_5 yra H.