

(11) Patento numeris: **3442**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 211/58,
C07D 401/12,
C07D 409/12,
A61K 31/445**

(21) Paraiškos numeris: **IP585**

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

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(60) SU duomenys: **SU 5001435, 1991 09 04**

(31,32,33) Prioritetas: **90 11039, 1990 09 05, FR 91 07824, 1991 06 25, FR**

(72) Išradėjas:
**Xavier Edmonds-Alt, FR
Pierre Goulaouic
Vincenzo Proietto, FR
Didier van Broeck, FR**

(73) Patento savininkas:
ELF SANOFI, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:
Akrilalkilaminal, jų gavimo būdas ir juos turinčios vaistų kompozicijos

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas naujiems arilalkilaminams, jų gavimo būdai ir farmacinėms kompozicijoms jų pagrindu. Nauji junginiai gali būti panaudojami gydant patalogines būsenas, susijusias su neurokinine sistema.

Išradimas priskiriamas naujiems aromatiniais dariniais, pakeistiems amino grupe ir skirtingomis esterių, anionų arba amidų funkcinėmis grupėmis.

- 5 Išradimas taip pat apima kompozicijų, junginių panaudojimą sudarymui terapiniam naudojimui, būtent, esant patologiniams reiškiniams, susijusiems su neurokininių sistema.
- 10 Neurokininių receptorių endogeniniai ligandai aprašyti anksčiau, pavyzdžiui, medžiaga P(SP), neurokininas A(NKA) (S.J. Bailey ir kt., Substance P, P. Skrabanck ed., 16-17, Boole Press, Dublin, 1983) ir neurokininas B(NKB) (S.P. Watson, Life Sciences, 1983, 25, 797-808).
- 15 Neurokininių receptoriai žinomi daugeliui preparatų ir dabartiniu metu skirstomi į 3 tipus: NK_1 , NK_2 ir NK_3 . Tuo metu, kai daugelis iki pastarojo laikotarpio ištirtų preparatų, pavyzdžiui, jūros kiaulytės klubinė žarna
20 turi kelis receptorių tipus (NK_1 , NK_2 ir NK_3), kai kurie turi tik vieną tipą, pavyzdžiui, šuns miego arterija (NK_1), triušio plaučių arterija be endotelio (NK_2) ir žiurkės vartų vena (NK_3) (D. Regoli ir kt., Trends Pharmacol Sci., 1988, 9, 290-295 ir Pharmacology, 1989,
25 38, 1-15).
- 30 Tikslėsnis skirtingų receptorių apibūdinimas pasidarė įmanomas, susintetinus pastaruoju metu selektyvius antagonistus. Tai, pavyzdžiui, $[Sar_9, Met-(O_2)_{11}]$ -SP, $[Nle_{10}]$ -NKA₄₋₁₀ ir $[Me Phe_7]$ -NKB yra selektyvūs NK_1 , NK_2 ir NK_3 receptoriams atitinkamai (aukščiau nurodyta D. Regoli ir kt., Trends Pharmacol Sci., 1988, 9, 290-295 ir Pharmacology, 1989, 38, 1-15).
- 35 Šiuo metu nustatyta, kad kai kurie skirtingai pakeisti aminą turintys aromatiniai dariniai pasižymi idiomomis farmakologinėmis savybėmis, pavyzdžiui, neurokinino A re-

ceptorių antagonistų savybėmis ir yra ypatingai naudingi gydant bet kurią patologiją, priklausančią nuo neurokinino A.

5 Receptorius NK_2 ir neurokininas A aprašomi, pavyzdžiui, esant neurogeniniams kvėpavimo takų uždegimams (P.J. Barnes, Arch., Int. Pharmacodyn, 1990, 303, 67-82 ir G. F. JOOS ir kt., Arch., Int. Pharmacodyn, 1990, 303, 132-146).

10

Iki pastarojo laikotarpio aprašyti tik peptidiniai NK_2 receptorių antagonistai. Skelbtoje medžiagoje C. A. Maggi ir kt., Br. J. Pharmacol., 1990, 100, 588-592 aprašomi peptidai, kurie yra selektyvūs NK_2 receptorių antagonistai.

15

Europos patente Nr. O 347802 aprašomi peptidinių antagonistų dariniai neurokininui A, naudingi kaip imunosupresantai, tinkami artrito, astmos, uždegiminių skausmų, skrandžio - žarnyno, hipermotorikos ligų, psichozų, hipertenzijos, migrenos, dilgelinių, Chantingtono ligų ir kitų ligų gydymui.

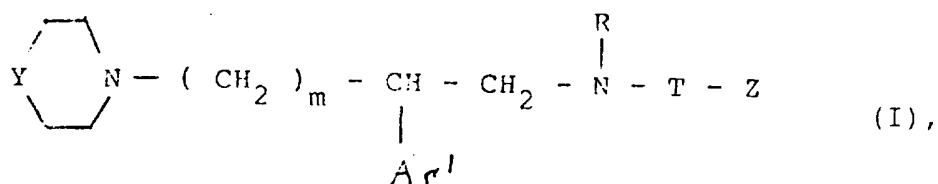
20

Europos patente Nr. O 336230 taip pat aprašomi peptidinių antagonistų dariniai medžiagai P ir neurokininui A, tinkami astmos profilaktikai ir gydymui.

25

Tokiu būdu, vienu aspektu išradimas priskiriamas įvairiai pakeistiems aromatiniais aminojunginiams, kurių formulė:

30



kurioje

- Y yra

5 -- arba Cy-N grupė, kur. Cy yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- arba poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno atomo, hidroksilo, C₁-C₄ alkoksigrupės, C₁-C₄ alkilo, trifluormetilo, be to, visi šie pakaitai yra tokie patys arba
10 skirtingi; cikloalkilo grupė C₃-C₇; pirimidinilo grupė arba piridilo grupė,

-- arba grupė Ar-(CH₂)_x-C, kurioje
15
$$\begin{array}{c} | \\ X \end{array}$$

.Ar yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- ar poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno atomo, hidroksilo, C₁-C₄ alkoksigrupės, trifluormetilo, C₁-C₄ alkilo, be to, nurodyti pakaitai
20 yra tokie patys arba skirtingi; piridilo grupė; tienilo grupė,

.x yra nulis arba vienetas,
25

.x yra hidroksilas, C₁-C₄ alkoksigrupė; hidroksialkilas, kuriame alkilas yra C₁-C₃ grupė; C₁-C₄ aciloksigrupė; fenaciloksigrupė; karboksilas; C₁-C₄ karbaloksigrupė; cianogrupė; aminoalkilenas, kuriame alkilenas yra C₁-C₃;
30 -N-(X₁)₂ grupė, kur X₁ yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₄ alkilas; -NH-C-Alk grupė,



35 kurioje Alk yra C₁-C₆ alkilas; Alk₁-NH-C-Alk'₁ grupė,



kurioje Alk₁ yra C₁-C₃ alkilenas, o Alk'₁ yra C₁-C₃ alkilas; C₁-C₄ acilas; -S-X₂ grupė, kurioje X₂ yra

vandenilis arba C_1-C_4 alkilo grupė; arba X, kartu su anglies atomu, su kuriuo jis sujungtas ir gretimu anglies atomu heterocikle sudaro dvigubą jungtį;

5 - m yra 2 arba 3;

- Ar' yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- arba poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno atomo, geriau, chloro arba fluoro
10 atomo, trifluormetilo, C_1-C_4 alkoksigrupės, C_1-C_4 alkilo, be to, nurodyti pakaitai yra tokie patys arba skirtingi; tienilas; benzotienilas; naftilas; indolilas; N-pakeistas C_1-C_3 alkilu indolilas;

15 - R yra vandenilis, C_1-C_6 alkilas;

- T yra grupė, pasirinkta iš

20 $\begin{array}{cc} -C- & \text{ir } -C-NH- \\ || & || \\ O & W \end{array}$

kur W yra deguonies arba sieros atomas; ir

25 - Z yra arba vardiklis, arba M arba OM, kai T yra $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ grupė,

arba M, kai T yra $-C-NH$ grupė; M yra C_1-C_6 alkilas;

30 $\begin{array}{c} || \\ W \end{array}$

fenilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 grupė, pakeistas, esant reikalui, aromatiniam žiede halogenu, trifluormetilu, C_1-C_4 alkilu, hidroksilu, C_1-C_4 alkoksigrupe; piridilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3
35 grupė, naftilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 , pakeistas, esant reikalui, naftilo žiedas halogenu, trifluormetilu, C_1-C_4 alkilu, hidroksilu, C_1-C_4 alkoksigrupe; piridiltioalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3

grupė; stirilas; pasirinktinai pakeista mono-, di- arba triciklinė aromatinė arba heteroaromatinė grupė; arba viena iš jo druskų su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis.

5

Šiame aprašyme alkilo arba alkoksigrupės yra linijinės arba šakotos.

(I) formulės junginių druskos yra druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis, kurios užtikrina atskyrimą ir tinkamą (I) formulės junginių kristalizaciją, tokiomis kaip pikrino rūgštis arba oksalo rūgštis, arba optiškai aktyvi rūgštis, pavyzdžiui, migdolų arba kamforosulfoninė rūgštis, o taip pat farmaciškai tinkamos druskos, tokios kaip chlorhidratas, bromhidratas, sulfatas, hidrosulfatas, dihidrofosfatas, metansulfonatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalensulfonatas, glikoliatas, gliukonatas, citratas, izotionatas.

20

Atskiru atveju (I) formulėje Z yra aromatinė arba heteroaromatinė mono-, di- ar triciklinė grupė, kuri gali turėti vieną ar kelis pakaitus ir kurioje aromatinio karbociklo ar aromatinio heterociklo anglies atomas betarpiškai sujungtas su grupe T.

25

Dar kitu atveju radikalui Z gali būti fenilo grupė, kuri gali būti nepakeista arba, jei reikia, gali turėti vieną ar kelis pakaitus.

30

Kai Z yra fenilo grupė, pastaroji geriau kai yra mono- arba di- pakeista, ypač 2, 4- padėtyje, bet taipogi, pavyzdžiui, ir 2, 3-, 4, 5-, 3, 4- arba 3, 5- padėtyje; taip pat ji gali būti tripakeista, ypač 2, 4, 6- padėtyse, bet taip pat, pavyzdžiui 2, 3, 4-, 2, 3, 5- arba 2, 4, 5-, 3, 4, 5- padėtyse; tetrapakeista, pavyzdžiui, 2, 3, 4, 5- padėtyse; arba pentapakeista.

35

Fenilo grupės pakaitais gali būti: F; Cl; Br; I; CN; OH; NH₂; NH-CO-NH₂; NO₂; CONH₂; CF₃; C₁-C₁₀ alkilas, geriau C₁-C₄ alkilas, kur metilas ir etilas geresni, o taip pat, pavyzdžiui, n-propilas, izopropilas, n-butilas, 5 izobutilas, antr.-butilas, tret-butilas, pentilas arba n-pentilas, heksilas ar n-heksilas, heptilas arba n-heptilas, oktilas arba n-oktilas, nonilas arba n-nonilas, decilas arba n-decilas; alkenilas, turintis 2-10, geriau 2-4 anglies atomus, pavyzdžiui, vinilas, alilas, 10 1-propenilas, izopropenilas, butenilas ar 1-buten-1-, -2, -3- ar -4-ilas, 2-buten-1-ilas, 2-buten-2-ilas, pentenilas, heksenilas ar decenilas; alkinilas, turintis 2-10, geriau 2-4 anglies atomus, pavyzdžiui, etinilas, 1-propin-1-ilas, propargilas, butinilas ar 15 2-butin-1-ilas, pentinilas, decinilas; cikloalkilas, turintis 3-8, geriau 5 ar 6 anglies atomus, be to, ciklopentilas ar cikloheksilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, ciklopropilas, ciklobutilas, 1-, 2- ar 3-metilciklopentilas, 1-, 2-, 3- ar 4-metilciklo 20 loheksilas, cikloheptilas, ar ciklooktilas; bicikloalkilas, turintis 4-11, geriau 7 anglies atomus, be to, geresnis yra ekzo- arba endo-2-norbornilas, o taip pat, pavyzdžiui, 2-izobornilas arba 5-kamfilas; hidroksialkilas, turintis 1-5, geriau 1-2 anglies atomus, be 25 to, geresni yra hidroksimetilas ir 1- ar 2-hidroksietilas, o taip pat, pavyzdžiui, 1-hidroksiprop-1-ilas, 2-hidroksiprop-1-ilas, 3-hidroksiprop-1-ilas, 1-hidroksiprop-2-ilas, 1-hidroksibut-1-ilas, 1-hidroksipent-1-ilas; alkoksigrupė, turinti 1-10, geriau 1-4 anglies 30 atomus, be to, geresnės yra metoksi- ar etoksi- grupės, o taip pat, pavyzdžiui, n-propoksi, izopropoksi-, n-butoksi-, izobutoksi-, antr.-butoksi-, tret-butoksi-, pentiloki-, heksiloksi-, heptiloksi-, oktiloksi-, noniloksi- ar deciloksi- grupė; alkoksialkilas, turintis 35 2-10, geriau 2-6 anglies atomus, pavyzdžiui, alkoksietilas ar alkoksietilas, būtent, metoksietilas arba 1- ar 2-metoksietilas, 1- ar 2-n-butoksietilas, 1- ar

2-n-oktiloksietilas; alkoksialksialkilas, turintis iki 10, geriau 4-7 anglies atomus, pavyzdžiui, alkoksialkoksietilas, pavyzdžiui, 2-metoksietoksietilas, 2-etoksietoksietilas arba 2-izopropoksietilas, alkoksialkoksietilas, pavyzdžiui, 2-(2-metoksietoksi) -etilas arba 2-(2-etoksietoksi) -etilas; alkoksialkoksigrupė, turinti 2-10, geriau 3-6 anglies atomus, pavyzdžiui, 2-metoksietoksi-, 2-etoksietoksi- arba 2-n-butoksietoksi-grupė; alkiniloksigrupė, turinti 2-10, geriau 2-4 anglies atomus, be to, geresnė yra aliloksigrupė, o taip pat viniloksi-, propeniloksi-, izopropeniloksi-, buteniloksi-, tokia kaip 1-buten-1-, -2-, -3- arba -4-iloksi, 2-buten-1-iloksi, 2-buten-2-iloksi-, penteniloksi-, hekseniloksi- arba deaceniloksigrupė, alkeniloksialkilas, turintis iki 10, geriau 3-6 anglies atomus, pavyzdžiui, aliloksimetilas; alkiniloksigrupė, turinti 2-10, geriau 2-4 anglies atomus, be to, propargiloksigrupė yra geresnė, o taip pat, pavyzdžiui, etiniloksi-, 1-propin-1-iloksi, butiniloksi- arba 2-butin-1-iloksi, pentiniloksi- arba deciniloksigrupė; alkiniloksialkilas, turintis 3-10, geriau 3-6 anglies atomus, pavyzdžiui, etiniloksimetilas, propargiloksimetilas arba 2-(2-butin-1-iloksi)-etilas; cikloalkoksigrupė, turinti 3-8, geriau 5-6 anglies atomus, be to, ciklopentiloksi- arba cikloheksiloksigrupė yra geresnė, o taip pat, pavyzdžiui, ciklopropiloksi-, ciklobutiloksi-, 1-, 2- arba 3-metilciklopentiloksi-, 1-, 2-, 3- arba 4-metilcikloheksiloksi-, cikloheptiloksi- arba ciklo-oktiloksigrupė; alkiltiogrupė, turinti 1-10, geriau 1-4 anglies atomus, be to, metiltio- arba etiltio- grupės yra geresnės, o taip pat, pavyzdžiui, n-propiltio-, izopropiltio-, n-butiltio-, izobutiltio-, antr.-butiltio-, tret-butiltio-, pentiltio-, heksiltio-, oktiltio-, noniltio- arba deciltiogrupė; alkiltio-alkilas, turintis 2-10, geriau 2-6 anglies atomus, pavyzdžiui, metiltiometilas, 2-metiltioetilas arba 2-n-

butiltioetilas; acilaminogrupė, vadinama alkanoilamino
grupe, turinti 1-7, geriau 1-4 anglies atomus, be to,
geresnės yra formilamino- ir acetilamino- grupės, o
taip pat propionilamino-, butirilamino-, izobu-
5 tirilamino-, valerilamino-, kaproilamino-, hepta-
noilamino-, o taip pat aroilamino- arba benzo-
ilaminogrupė; acilaminoalkilas, geriau alkanoil-
aminoalkilas, turintis 2-8, geriau 3-6 anglies atomus,
toks kaip formilaminoetilas, acetilaminoetilas, pro-
10 pionilaminoetilas, n-butirilaminoetilas, formilamino-
propilas, acetilaminopropilas, propionilaminopropilas,
formilaminobutilas, acetilaminobutilas, o taip pat
propionilaminobutilas, butirilaminobutilas; acilok-
sigrupė, turinti 1-6, geriau 2-4 anglies atomus, be to,
15 acetiloksi-, propioniloksi- arba butiriloksi- grupės
yra geresnės, o taip pat, pavyzdžiui, formiloksi-,
valeriloksi-, kaproiloksigrupė; alkoksikarbonilas, tu-
rintis 2-5, geriau 2-3 anglies atomus, be to geresni
yra metoksikarbonilas ir etoksikarbonilas, o taip pat,
20 pavyzdžiui, n-propoksikarbonilas, izopropoksikar-
bonilas, n-butoksikarbonilas, izobutoksikarbonilas,
antr.-butoksikarbonilas arba tret-butoksikarbonilas;
cikloalkoksikarbonilas, turintis 4-8, geriau 6 ar 7
anglies atomus, be to, ciklopentiloksikarbonilas,
25 cikloheksiloksikarbonilas yra geresni, o taip pat
ciklopropiloksikarbonilas, ciklobutiloksikarbonilas
arba cikloheptiloksikarbonilas; alkilaminokarbonil-
aminogrupė, turinti 2-4 anglies atomus, būtent,
metilaminokarbonilamino-, etilaminokarbonilamino-, pro-
30 pilaminokarbonilaminogrupė; dialkilaminokarbonilamino-
grupė, turinti 3-7, geriau 3-5 anglies atomus, geriau
dimetilaminokarbonilaminogrupė, o taip pat di-n-pro-
pilaminokarbonilamino, diizopropilaminokarbonilamino-
grupė; piroolidino-1-karbonilaminogrupė; (piperidino-1)-
35 karbonilaminogrupė; cikloalkilaminokarbonilaminogrupė,
turinti 4-8, geriau 6 ar 7 anglies atomus, be to,
ciklopentilaminokarbonilamino-, cikloheksilaminokar-

bonilaminogrupės yra geresnės, o taip pat ciklopropilaminokarbonilamino-, ciklobutilaminokarbonilamino-, cikloheptilaminokarbonilaminokarbonilaminogrupė; alkilaminokarbonilaminoalkilas, turintis 3-9, geriau
5 4-7 anglies atomus, be to, metilaminokarbonilaminoetilas, etilaminokarbonilaminoetilas, etilaminokarbonilaminopropilas, etilaminokarbonilaminobutilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, metilaminokarbonilaminometilas, n-propilaminokarbonilaminobutilas, n-butilaminokarbonilaminobutilas; dialkilaminokarbonilaminoalkilas, turintis 4-11 anglies
10 atomų, pavyzdžiui, dimetilaminokarbonilaminometilas, dietilaminokarbonilaminoetilas, dietilaminokarbonilaminopropilas, dietilaminokarbonilaminobutilas, (pirolidino-1)karbonilaminoetilas, (piperidino-1)karbonilaminoetilas; cikloalkilaminokarbonilaminoalkilas, turintis
15 5-12, geriau 8-11 anglies atomų, be to, ciklopentilaminokarbonilaminoetilas, ciklopentilaminokarbonilaminopropilas, ciklopentilaminokarbonilaminobutilas, cikloheksilaminokarbonilaminoetilas, cikloheksilaminokarbonilaminopropilas ir cikloheksilaminokarbonilaminobutilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, ciklopropilaminokarbonilaminometilas, cikloheptilaminokarbonilaminoetilas; alkoksikarbonilaminoalkilas, tu-
20 rintis 3-12, geriau 4-9 anglies atomus, be to, metoksikarbonilaminoetilas, etoksikarbonilaminoetilas, n-propoksikarbonilaminoetilas, izopropoksikarbonilaminoetilas, n-butoksikarbonilaminoetilas, izobutoksikarbonilaminoetilas, antr.-butoksikarbonilaminoetilas, tret-butoksikarbonilaminoetilas, etoksikarbonilaminopropilas, n-butoksikarbonilaminopropilas, etoksikarbonilaminobutilas, n-butoksikarbonilaminobutilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, n-propoksikarbonilaminopropilas, n-propoksikarbonilaminobutilas, izopropoksikarbonilaminobutilas; cikloalkoksikarbonilaminoalkilas, turintis 5-12, geriau 8-11 anglies atomų, be to, ciklopentiloksikarbonilaminoetilas, ciklopen-

35

tiloksikarbonilaminopropilas, ciklopentiloksikarbonilaminobutilas, cikloheksiloksikarbonilaminoetilas, cikloheksiloksikarbonilaminopropilas, cikloheksiloksikarbonilaminobutilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, ciklopropiloksikarbonilaminometilas, cikloheptiloksikarbonilaminoetilas; karbamoilalkilas, turintis 2-5, geriau 2 anglies atomus, geriau karbamoilmetilas, o taip pat karbamoiletilas, karbamoilpropilas, karbamoilbutilas; alkilaminokarbonilalkilas, turintis 3-9, geriau 3-6 anglies atomus, be to, metilaminokarboniletilas, etilaminokarbonilmetilas, n-propilaminokarbonilmetilas, izopropilaminokarbonilmetilas, n-butilaminokarbonilmetilas, izobutilaminokarbonilmetilas, antr.-butilaminokarbonilmetilas, tret-butilaminokarbonilmetilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, etilaminokarboniletilas, etilaminokarbonilpropilas, etilaminokarbonilbutilas, n-propilaminokarbonilbutilas, n-butilaminokarbonilbutilas; dialkilaminokarbonilalkilas, turintis 4-11, geriau 4-8 anglies atomus, be to, dimetilaminokarbonilmetilas, diatilaminokarbonilmetilas, di-n-propilaminokarbonilmetilas, (pirolidino-1)karbonilmetilas, (piperidino-1)karbonilmetilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, dietilaminokarboniletilas, (piperidino-1)karboniletilas, dietilaminokarbonilpropilas, dietilaminokarbonilbutilas; cikloalkilaminokarbonilalkilas, turintis 5-12, geriau 7-8 anglies atomus, be to, ciklopentilaminokarbonilmetilas ir cikloheksilaminokarbonilmetilas yra geresni, o taip pat, pavyzdžiui, ciklopropilaminokarbonilmetilas, ciklobutilaminokarbonilmetilas, cikloheptilaminokarbonilmetilas, cikloheksilaminokarboniletilas, ciklokesilaminokarbonilpropilas, cikloheksilaminokarbonilbutilas; alkilaminokarbonilalkoksigrupė, turinti 3-10, geriau 3-5 anglies atomus, be to, metilaminokarbonilmetoksigrupė yra geresnė, o taip pat, pavyzdžiui, metilaminokarboniletoksi-, metilaminokarbonilpropoksigrupė; dialkil-

aminokarbonilalkoksigrupė, turinti 4-10, geriau 4-7 anglies atomus, tokia kaip dimetilaminokarbonilmetoksi-, dietilaminokarboniletoksi-, (piperidinil-1)karbonilmetoksigrupė; cikloalkilaminokarbonilalkoksigrupė, turinti 5-11, geriau 7 ar 8 anglies atomus, tokia kaip ciklopentilaminokarbonilmetoksi-, cikloheksilaminokarbonilmetoksigrupė.

Radiklas Z taip pat gali būti aromatinė biciklinė grupė, tokia kaip 1- ar 2- naftilas; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-indenilas, kurioje viena ar kelios jungtys gali būti hidrintos, be to, aukščiau užrašytos grupės gali neturėti arba, esant reikalui, gali turėti vieną ar kelis pakaitus, tokius kaip alkilo, fenilo, ciano, hidroksialkilo, hidroksilo, okso, alkilkarbonilamino, alkoksikarbonilo ir tioalkilo grupės, kuriose alkilai yra C₁-C₄ grupės.

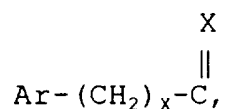
Radikalu Z taip pat gali būti piridilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, chinolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzizotiazolilo, izochinolilo, benzoksazolilo, benzizoksazolilo, benzoksazinilo, benzodioksinilo arba piridinilo, izoksozolilo, benzopirano, tiazolilo, tienilo, furilo, pirano, chromeno, izobenzofuranilo, pirolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, ftalazinilo, chinozolinilo, akridinilo, izotiazolilo, izochromanilo, chromanilo, arba karboksiarilo grupė, kurioje viena arba kelios dvigubos jungtys gali būti hidrintos, be to, aukščiau užrašytos grupės gali neturėti arba, esant reikalui, gali turėti kelis pakaitus, tokius kaip alkilo, fenilo, ciano, hidroksialkilo, hidroksilo, alkilkarbonilamino, alkoksikarbonilo ir tioalkilo grupės, kuriose alkilai yra C₁-C₄ grupės.

Grupė Z yra geriau fenilo grupė, esant reikalui, dipakeista halogenu, tokiu kaip chloras arba tienilo grupė;

5 grupė T yra geriau $-C=O$, o

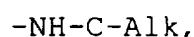
grupė R yra geriau metilo grupė.

10 Viena iš geresnių išradimo junginių grupių yra sudaryta iš (I) formulės junginių, kur Ar' , R, T, Z ir m pažymėti aukščiau, o Y yra grupė formulės



15

kurioje Ar ir x yra pažymėti aukščiau, o X yra hidroksilas arba acetoksigrupė, kurios formulė



20



kurioje Alk yra C_1-C_6 alkilas, o taip pat jų druskos su organinėmis arba mineralinėmis rūgštimis.

25

Grupė Ar' yra geriau 3,4-dichlorfenilo grupė.

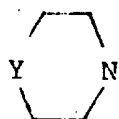
30 Ypatingai geras yra N-metil-N-[4-(4-fenil-4-acetilaminopiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-benzamido raceminis junginys arba vienas iš jo enantiomerų (+) arba (-), o taip pat jo druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis.

35 Kitu aspektu išradimas priskiriamas (I) formulės junginių ir jų druskų gavimo būdai, besiskiriančiam tuo, kad -a) laisvą aminą, kurio formulė:

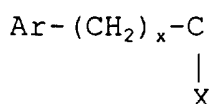


5

kurioje m, Ar' ir R yra pažymėti aukščiau, o E yra O-apsauginė grupė, tokia kaip 2-tetrahidropiraniloksigrupė arba



10 grupė, kurioje Y yra pažymėta aukščiau, turint galvoje, kad, kai Y yra grupė



15

kurioje X yra hidroksilas, tai tas hidroksilas gali būti apsaugotas;

veikia

20

-arba funkciniu rūgštis, kurios formulė:



25 dariniu, kur Z yra aukščiau pažymėta norint gauti (I) formulės junginį, kur T yra -CO- grupė,

-arba izo(tio)cianatu, kurio formulė:



30

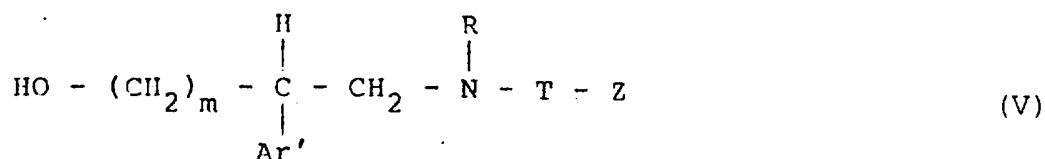
kurioje W ir Z yra pažymėti aukščiau, norint gauti (I) formulės junginį, kur T yra -C(W)-NH- grupė,

35 norint gauti junginį, kurio formulė:



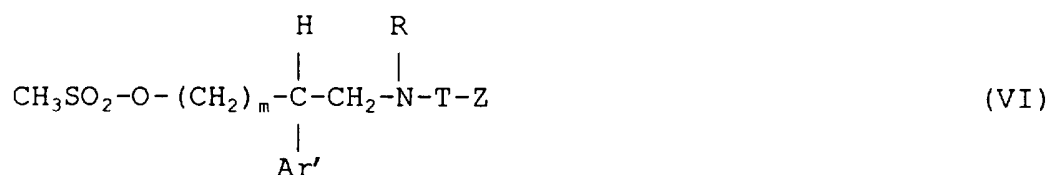
-b) po to, kai E yra tetrahidropiraniloksi grupė, veikiant rūgštimi, atskeliamas tetrahidropiranilas,

-c) tokiu būdu gautą N-pakeistą alkanolaminą, kurio formulė:



veikia metanosulfonilchloridu,

-d) gautą mezilata, kurio formulė:



veikia antriniu aminu, kurio formulė:

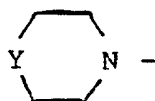


kurioje Y yra aukščiau pažymėta; ir

-e) pašalina X pažymėtu hidroksilo apsauginę grupę, gautą produktą, esant reikalui, paverčia viena iš jo druskų.

Funkciniu (III) rūgšties dariniu yra pati rūgštis, aktyvuota tinkamu būdu, pavyzdžiui, dalyvaujant cikloheksilkarbodiimidui arba benzotriazolil-N-oksitris-(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatui (BOF), arba vienas iš funkcinų darinių, kurie reaguoja su aminais, pavyzdžiui, anhidridas, mišrus anhidridas, chloranhidridas arba aktyvuotas esteris. Kai Z yra OM grupė, tai rūgštis yra karbonato rūgštis, o funkciniu dariniu naudojamas monochloridas, būtent formiatas Cl-CO-OH.

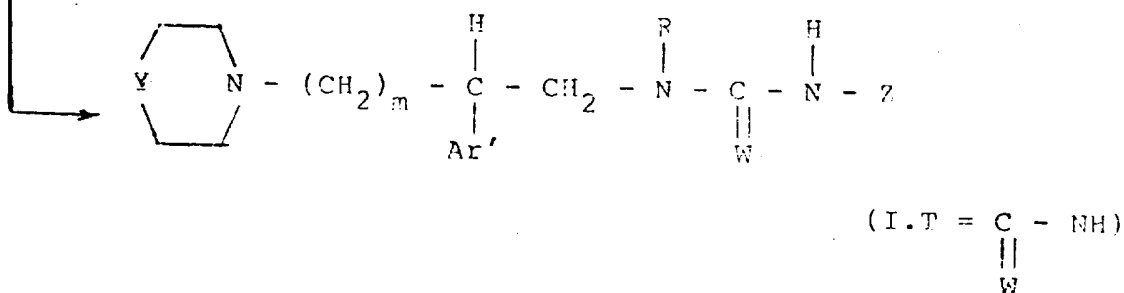
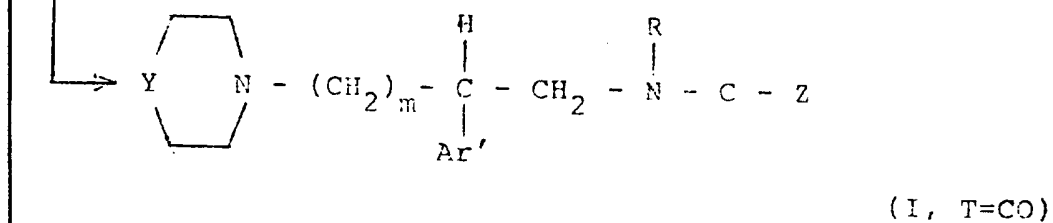
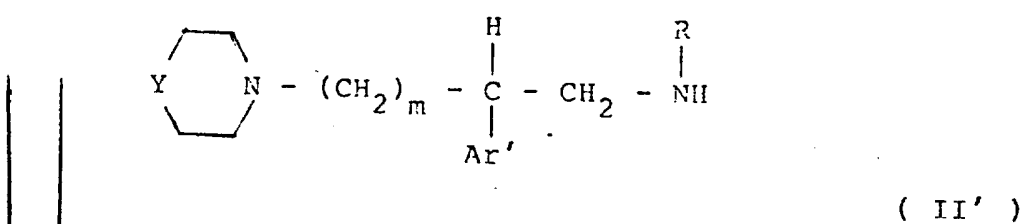
Kai pradine medžiaga naudojamas (II) formulės junginys, kur E yra



grupė, tai šio išradimo būdą detaliam galima parodyti ir iliustruoti I Schema:

5

I Schema



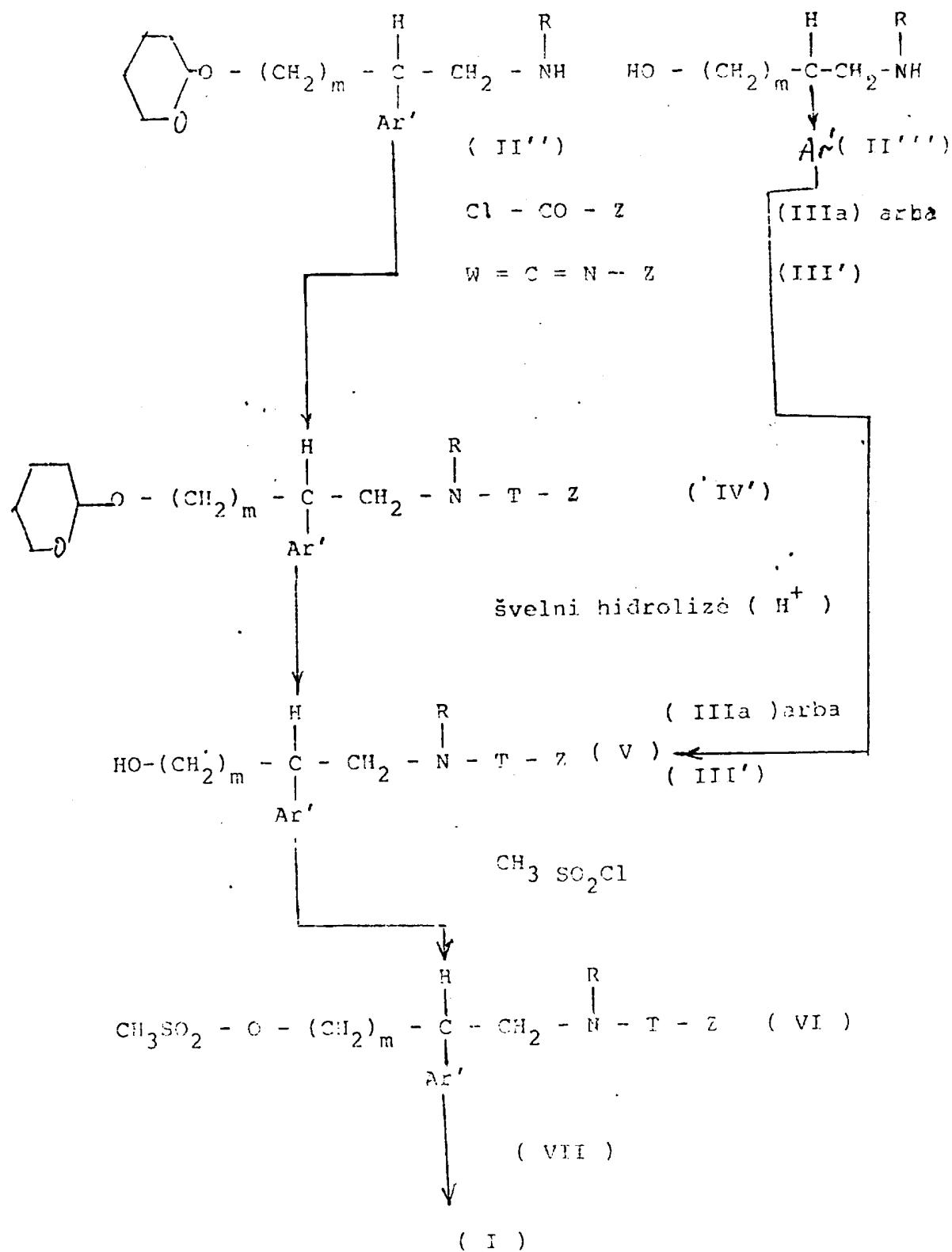
Galintis reaguoti funkcinis rūgštis (III) formulės darinys aukščiau užrašytas (IIIa) formulėje yra rūgštis chloranhidridas. Tačiau galima naudoti kitą funkcinį darinį arba laisvą rūgštį (III), junginį (II')
5 veikiant BOF (benzotriazolil-N-oksitris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorofosfatu), po to kambario temperatūroje prijungiant rūgštį (III), esant organinei bazei, pavyzdžiui, trietilaminui tirpiklyje, tokiam kaip dichlormetanas ar dimetilformamidas, po to gautą
10 junginį (I) atskiriant ir išvalant įprastu būdu, pavyzdžiui, chromatografiškai arba perkristalizuojant.

Norint gauti (I) formulės junginius, galima vykdyti junginio (II') ir izo(tio)-cianato $W=C=N-Z$ (III')
15 reakciją, bevandeniame inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, benzene kambario temperatūroje per naktį, po to reakcijos mišinį apdorojant įprastu būdu.

Pradiniu junginiu naudojant (II) formulės junginį, kur
20 E yra tetrahidropiranoloksigrupė, šio išradimo būdą galima parodyti ir iliustruoti 2 Schema.

(II'') junginio reakcijos su (IIIa) ir (III') reagentais vyksta pagal I Schema, pritaikytą (IIIa) rūgštis anhidridui, tai jį galima pakeisti kitu funkcinio
25 dariniu arba laisva rūgštimi, pavyzdžiui, aktyvuota BOF.

2 Schema



Norint gauti laisvą hidroksilinį junginį (V), gauto tarpinio produkto (IV') apsauginė grupė pašalinama švelnia hidrolize. (II'') junginio tetrahidropiranioksi grupė gali būti tiesioginiai pašalinama hidrolizuojant.

5 Tokiu būdu gaunamas hidroksilinis junginys (II'''), kuris, gaunant (V) junginį, veikiamas tiesiai (IIIa) ir (III') reagentais pagal 2 Schemoje pavaizduotą metodiką.

10 Iš (V) junginio gaunamas mezilatas (VI), kuris, gaunant (I) formulės junginius, pakeičiamas antriniu aminu (VII).

Tokiu būdu gauti (I) formulės produktai klasikiniiais

15 metodais išskiriami laisvos bazės arba druskos forma.

Kai (I) formulės junginys gaunamas laisvos bazės forma, tai druska sudaroma, veikiant pasirinkta rūgštimi organiniame tirpiklyje. Veikiant laisvą bazę, ištirpintą, pavyzdžiui, alkoholyje, tokiame kaip izopropanolis, pasirinkta rūgštis tirpinama tokiame pačiame tirpiklyje ir gaunama atitinkama druska, kuri išskiriama klasikiniiais metodais. Tokiu būdu gaunamas, pavyzdžiui, chlorhidratas, bromhidratas, sulfatas,

20 hidrosulfatas, dihidrofosfatas, metansulfonatas, metilsulfonatas, aksalatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalensulfonatas.

(I) formulės junginiai gali būti išskirti jų druskų forma, pavyzdžiui, chlorhidrato arba oksalato; tuo atveju, esant reikalui, laisva bazė gali būti gauta neutralizuojant norimą druską mineraliniu arba organiniu šarmu, tokiu kaip natrio hidroksidas arba trietilaminas, arba šarminio metalo karbonatu,

30 pavyzdžiui, natrio arba kalio karbonatu arba bikarbonatu.

Raceminių mišinių ir, jeigu reikia, diastereoizomerų mišinių suskaidymas į enantiomerus arba diastereoizomerus sudaro išradimo dalį.

- 5 Suskaidyti galima vieną iš 2 Schemos (II'') ir (II''') junginių. Pagal šioje schemoje užrašytą metodiką negalima gauti raceminių junginių. Geriausiai skaidyti (II''') formulės junginį, kuriame R pažymėtas aukščiau, geriau kai yra vandenilis. Suskaidoma žinomais būdais, sudarant druską su optiškai aktyvia rūgštimi, pavyzdžiui, D-(+) arba D-(-) vyno rūgštimi, suskaidant diastereoizomerines druskas ir hidrolizuojant. Geriausias (II''') formulės junginys yra tas, kur R yra vandenilis, o Ar' yra 2,4- arba 3,4-dichlorfenilas.

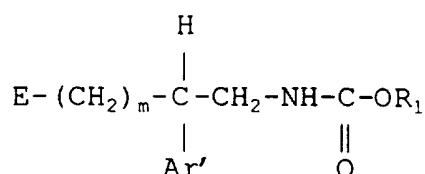
- 15 Pradiniai (II) formulės junginiai gaunami redukuojant nitrilus, kurių formulė:



kurioje m, E ir Ar' yra pažymėti anksčiau.

- 25 Gaunant (II) formulės junginius, kuriame R yra vandenilis, pradiniai nitrilai (III) hidrinami alkoholyje, tokiam kaip etanolis, dalyvaujant katalizatoriui, pavyzdžiui, Renėjaus nikeliui, o laisvas pirminis aminas gali būti išskiriamas klasikiais metodais.

- 30 Norint gauti (II) formulės junginius, kuriame R yra metilas, laisvas aminas, gautas hidrinant nitrilą (VIII) aukščiau aprašytu būdu, veikiamas chlorformiatu, pavyzdžiui, chlorformiatu formulės Cl-CO-OR₁, kurioje R₁ grupė yra pažymėta aukščiau, gauna karbamatus, kurių formulė:



5

kurie po to, redukuojami žinomais būdais, pavyzdžiui, veikiant redukuojančiu agentu, pavyzdžiui, metalo hidridu, tokiu kaip natrio aliuminio hidridas, ličio aliuminio hidridas arba boro hidridu, pavyzdžiui, borano dimetilsulfidu. Redukavimas vykdomas tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, eteryje, toluene ar tetrahidrofurane, esant temperatūrai nuo kambario temperatūros iki 60°C. Gautas aminos, kurio formulė:

15



20

išskiriamas įprastais metodais.

Norint gauti (IV) junginį, kur R yra kitoks, negu H, galima junginį, kurio formulė:

25



30

kurioje M, E, Ar', T ir Z yra pažymėti aukščiau, veikti alkilhalogenidu, dalyvaujant stipriam šarmui, tokiam kaip metalo hidridas, pavyzdžiui, natrio hidridas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, pakaitintame iki flegmos temperatūros.

35

(VIII) formulės nitrilai gaunami iš nitrilų, kurių formulė:

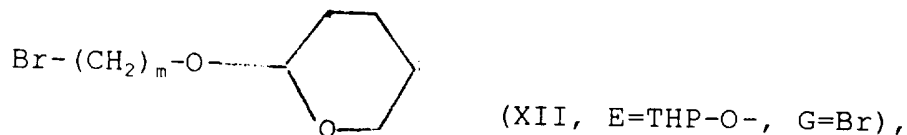


kuriuos alkilinant junginiu, kurio formulė:

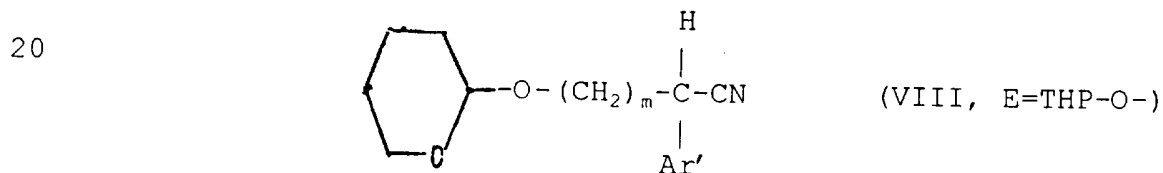


- 5 kurioje M ir E pažymėti aukščiau, o G yra halogeno atomas, pavyzdžiui, bromas arba apsaugota hidroksilo grupė, gaunami (VIII) junginiai.

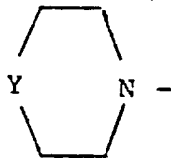
10 Nitrilų (VIII) sintetinimas, kur E yra tetrahidropiraniloksigrupė, vykdomas iš tetrahidropiraniloksidarinio (THP-O-), gauto reaguojant alkanoliui formulės $\text{Br-(CH}_2)_m\text{-OH}$, kurioje m yra aukščiau pažymėtas, su dihidropiranu ir gaunant junginį, kurio formulė:



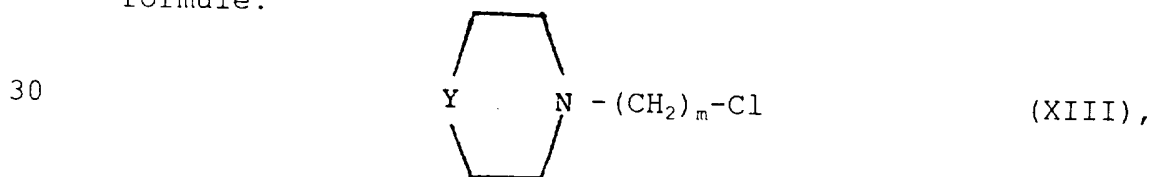
15 kuris, dalyvaujant šarminio metalo hidridui, sujungiamas su acetonitrilo dariniu (XI), gaunant tarpinį junginį:



- 25 (VIII) formulės nitrilų sintetinimas, kur E yra



grupė, kurioje Y yra pažymėta aukščiau, vykdomas žinomais metodais, prie chlorą turinčio darinio, kurio formulė:

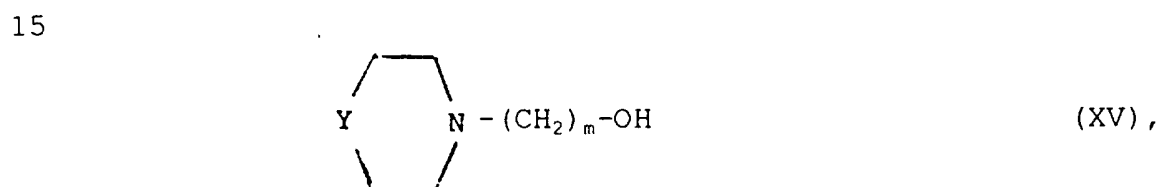


prijungiant darinį, kurio formulė:

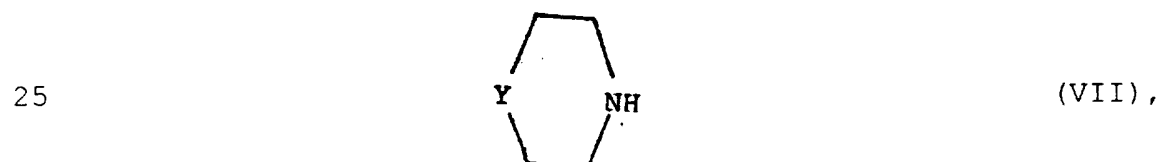


10 dalyvaujant natrio amidui tirpiklyje, tokiame kaip toluenas 30-80°C temperatūroje.

Chlorą turintis darinys (XIII) gaunamas veikiant chlorinančiu reagentu, tokiu kaip tionilchloridas, hidroksilinį darinį, kurio formulė:



20 kuris gaunamas iš (VII) formulės amino, kuriame, jeigu $\text{X}=\text{OH}$, tai hidroksilinė grupė yra apsaugota pasirinkta O-apsaugine grupe įprastu būdu



o aminas, veikiamas etileno oksidu, jei $m=2$ ir 3 - halogenpropanoliu, jei $m=3$.

30 Išradimo junginiai tirti biochemiškai ir farmakologiškai. Antagonistinės ryšio su NK_2 receptoriais savybės išaiškintos bandymais su žiurkių dvylikapirštės žarnos gleivine (Z. Bergstrom ir kt. Mol. Pharmacol. 1987, 32, 764-771).

Bandymai taip pat buvo atlikti su triušio plaučių arterija be endotelio, turinčia NK_2 receptorius, kurių aktyvavimas priverčia susitraukti raumenis. Bandymai su

skirtingais izoliuotais organais buvo atlikti pagal D. Regoli ir kt., Trends Pharmacol. Sci, 1988, 9, 290-295 ir Pharmacology, 1989, 38, 1-15 metodiką.

- 5 Jūros kiaulytės bronchų spazmų, sukeltų NK₂ antagonistu, bandymai atlikti pagal H. Konzett ir kt., Arch. Exp. Path. Pharm., 1940, 195, 71-4 metodiką.

- 10 Išradimo junginiai pašalina [[2⁻¹²⁵I]histidil]-neurokininą A iš jo receptoriaus su K; 3 - 0,50 nM eile.

Tų pačių junginių pA₂ bandymuose su triušio plaučių arterija buvo 10,4-9.

- 15 Įvedus tuos pačius junginius 200 µg/kg doze į veną ir atliekant bandymus su jūrų kiaulytės bronchų spazmais, neurokinino A antagonistinis aktyvumas buvo [NIE¹⁰].

- 20 Žinant antagonistines išradimo junginių savybes neurokininui A, jie gali būti naudingi, esant bet kokioms patologijoms, priklausančioms nuo neurokinino A, būtent, esant neurogeniniams kvėpavimo takų uždegimams, pavyzdžiui, astmai arba bronchoobstrukcijai.

- 25 Išradimo junginiai yra mažai toksiški; mažas jų toksiškumas gerai derinasi su jų panaudojimu vaistų gamybai, žinduoliams įvedamas efektyvus (I) formulės junginio arba farmaciškai tinkamos jo druskos kiekis.

- 30 Paprastai šio išradimo junginiai įvedami dozuotais vienetais. Šie dozuoti vienetai įvedami į farmacinės kompozicijas, kuriose aktyvus komponentas sumaišomas su farmaciniais užpildais.

- 35 Tokiu būdu, kitu aspektu šis išradimas priskiriamas farmacinėms kompozicijoms, į kurias aktyviu komponentu

įeina (I) formulės junginys arba viena iš jo farmaciškai tinkamų druskų.

5 Farmacinės šio išradimo kompozicijos, kuriose aktyvus ingredientas yra mišinyje su klasikiniiais nešikliais gyvūnams ir žmonėms, gali būti įvedamas pavienne forma oraliniu būdu, po liežuviu, po oda, į raumenis, į veną, transkutaniniu būdu, vietiniu būdu ir į tiesiąją žarną. Atitinkamos pavienės įvedimo formos yra oralinio
10 įvedimo formos, tokios kaip tabletės, želatininės kapsulės, milteliai, granulės ir oraliniai tirpalai arba suspensijos, įvedimo po liežuviu ar žandu, po oda, į raumenis, į veną, į nosies ertmę ar po akies voku, į tiesiąją žarną formos, inhaliavimo formos ir, veikiant,
15 pavyzdžiui, nosies, gerklės ar bronchų gleivinę aerozolių pagalba, kuriuose aktyvus komponentas yra tirpale ar sausuose milteliuose.

Siekiant norimo efekto, aktyvaus komponento dozė gali
20 keistis tarp 0,25-1000 mg per dieną, geriau 2-250 mg per dieną ribose.

Kiekviena pavienė dozė derinyje su farmaciniu nešikliu gali turėti 0,25-250 mg, geriau 1-125 mg aktyvaus
25 komponento. Ši pavienė dozė gali būti įvedama 1-4 kartus per dieną.

Gaminant kietos sudėties tabletes, aktyvus ingredientas sumaišomas su farmaciniu nešikliu, pavyzdžiui, želatina, krakmolu, laktoze, magnio stearatu, talku, gumiarabiku ir panašiai. Tabletes galima padengti sacharoze ar kitomis atitinkamomis medžiagomis arba jas galima apdoroti tokiu būdu, kad jos būtų prailginto veikimo arba sulėtinto veikimo ir, kad jos pastoviai išskirtų
35 aktyvaus komponento kiekį.

Želatininės kapsulės gaunamos sumaišant aktyvų ingredientą su skiedikliu ir gautą mišinį pilant į minkštas ar kietas želatinines kapsules.

- 5 Sirupe ar eliksyre aktyvus komponentas gali iėiti kartu su geriau nekaloringa saldinančia medžiaga, antiseptiku tokiu, kaip metilparabenas ir propilparabenas, o taip pat su skonį pagerinančia medžiaga ir tinkamu dažu.
- 10 Disperguojamuose vandenyje milteliuose ir granulėse aktyvus ingredientas gali būti mišinyje su disperguojančia medžiaga arba su drėkinančia medžiaga, pavyzdžiui, polivinilpirolidonu, o taip pat saldinančia medžiaga ir skonį pagerinančia medžiaga.
- 15 Įvedimui į tiesiąją žarną naudojamos žvakutės, kurios gaminamos su rišamąja medžiaga, besilydančia tiesiosios žarnos temperatūroje, pavyzdžiui, aliejumi, kakava ar polietilenglikoliais.
- 20 Įvedant parenteriniu būdu į nosies ertmę ar po akies voku, naudojamos vandeninės suspensijos, izotoniniai druskų tirpalai arba sterilūs tirpalai injekcijoms, kuriose yra farmakologiškai suderintos disperguojančios medžiagos ir/arba drėkinančios medžiagos, pavyzdžiui, propilenglikolis arba butilenglikolis.
- 25
- 30 Inhaliavimui naudojamas aerozolis, į kurį įeina, pavyzdžiui, sorbitano trioleatas arba oleininė rūgštis, o taip pat trichlorfluormetanas, dichlordifluormetanas, dichlortetrafluoretanas arba bet kuris kitos biologiskai tinkamos išstumiančios dujos.
- 35 Esant reikalui, aktyvus komponentas gali būti suformuotas į mikrokapsules su vienu ar keliais nešikliais arba priedais.

Aukščiau nurodytose kompozicijose taip pat gali būti kitų aktyvių junginių, tokių kaip bronchodilatoriai, priemonės prieš kosulį arba antihistamininės priemonės.

- 5 Toliau pateikiami pavyzdžiai smulkiau išaiškina išradimo esmę.

Pavyzdžiuose naudoti tokie sutrumpinimai:

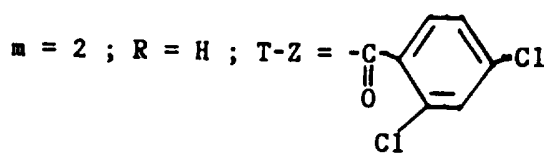
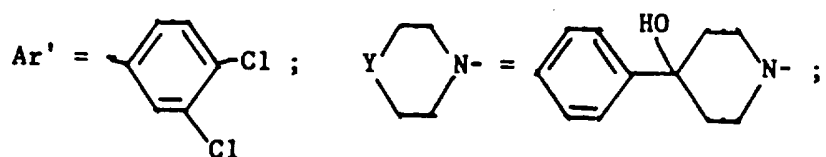
- 10 - Ac - acetilas,
 - AcO - acetoksigrupė,
 - lyd. temp. - lydymosi temperatūra Celsijaus laipsniais.

- 15 BMR spektrai, užrašyti deuteruotame dimetilsulfoksido
 prie 200 MHz:

- m - masyvas,
 - s - singletas,
 - is - išplėstas singletas,
 20 - t - tripletas,
 - M - multipletas.

1 Pavyzdys

- 25 N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-2,4-dichlorbenzonilo chlorhidratas.



a) α -(2-tetrahidropiranioksietil)-3,4-dichlorbenzoacetoni-
trilas.

5 16,5 g natrio hidrido 80% alyvoje suspenduojama 200 ml
sauso tetrahidrofurano. Per 30 minučių 20°C tem-
peratūroje į tirpalą sulašinamas 100 g 3,4-dichlor-
benzolacetonitrilo 500 ml tetrahidrofurano tirpalas, po
to reakcijos mišinys 2 valandas maišomas kambario
temperatūroje. Mišinys atšaldomas iki -20°C ir
10 pripilamas 118 g 1-brom-2-tetrahidropiranioksietano
100 ml tetrahidrofurano tirpalas, mišinys atšaldomas
iki kambario temperatūros ir po 2 valandų pridedamas 50 g
magnio chlorido 3 litruose vandens tirpalas. Mišinys
ekstrahuojamas 3 litrais eterio, praplaunamas sočiu
15 natrio chlorido tirpalu, atskiriamas, išdžiovinamas
MgSO₄ ir koncentruojamas vakuume.

Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentas:
dichlormetanas, po to dichlormetanas: etilacetatas 95:5.

20

b) β -(2-tetrahidropiranioksietil)-3,4-dichlorbenzol-
etanaminas.

25 118 g prieš tai gauto nitrilo ištirpinama 700 ml abso-
liutaus etanolio. Pridedama 300 ml koncentruoto amo-
niako, po to azoto sraute pridedama Renėjaus nikelio
(10% nuo pradinio nitrilo kiekio). Po to mišinys
hidrinamas vandenilio atmosferoje kambario tempera-
tūroje įprastame slėgyje.

30

Per 4 valandas sureaguoja 16 litrų vandenilio. Katali-
zatorius atskiriamas filtruojant per celitą, filtratas
koncentruojamas vakuume, o liekana ištirpinama sočiame
natrio chlorido tirpale. Po to mišinys ekstrahuojamas
35 eteriu ir išdžiovinamas MgSO₄, gaunant 112 g skystos alyvos.

c) N-[2-(3,4-dichlorfenil-4-(2-tetrahidropiranioksi)-butil] -2,4-dichlorbenzamidaz.

70 g prieš tai gauto amino ištirpinama 800 ml dichlor-
 5 metano. Tirpalas atšaldomas iki 0°C, pridedama 38,4 ml
 trietilamino, po to 55 g 2,4-dichlorbenzoinės rūgšties
 chloranhidrido. Po to reakcijos mišinys 1 valandą
 maišomas kambario temperatūroje ir praplaunamas van-
 deniu. Organinė fazė dekantuojama, išdžiovinama MgSO₄,
 10 ir koncentruojama vakuume, gaunant 120 g skystos alyvos.

d) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-hidroksibutil] -2,4-dichlor-
 benzamidaz.

120 g prieš tai gauto produkto ištirpinama 1 litre
 15 metanolio, esant 12 g para-toluensulfurūgšties. Reak-
 cijos mišinys 18 valandų maišomas kambario tempera-
 tūroje, po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištir-
 pinama dichlormetane ir praplaunama 10% natrio
 20 karbonato tirpalu. Organinė fazė atskiriama ir išdžio-
 vinama MgSO₄, gaunant 106 g skystos alyvos.

e) N-[4-metansuloniloksi-2-(3,4-dichlorfenil)-butil] -
 2,4-dichlorbenzamidaz.

106 g prieš tai gauto spirito ištirpinama 1 l dichlor-
 25 metano, po to tirpalas atšaldomas iki 0°C, pridedama 44
 ml trietilamino ir 24,2 ml metansulfonilchlorido. Reak-
 cijos mišinys 45 minutes maišomas 0°C temperatūroje,
 30 3 kartus praplaunamas lediniu van-deniu, dekantuojamas,
 išdžiovinamas MgSO₄ ir koncentruojamas vakuume.

Liekana perkristalizuojama iš izopropilo eterio.

35 m=95 g

lyd. temp.=93°C

f) 1 Junginys

1 g prieš tai gauto produkto, 0,8 g 4-hidroksi-4-fenil-piperidino ir 1 ml dimetilformamido mišinys 2 valandas kaitinamas 60°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas, praskiedžiamas eteriu, praplaunamas natrio hidroksido tirpalu, po to - vandeniu. Išdžiovinama MgSO₄, išgarinami tirpikliai, o liekana chromatografuojama per 40 g silicio dioksido, išplaunant dichlormetanu, po to dichlormetanu/metanolio 90:10. Švarios frakcijos koncentruojamos gaunant 0,9 g produkto, po to pridedama HCl tirpalo eteryje iki pH=1 ir produktas paverčiamas chlorhidratu dichlormetane. Liekana nufiltruojama, po to kietinama eteryje.

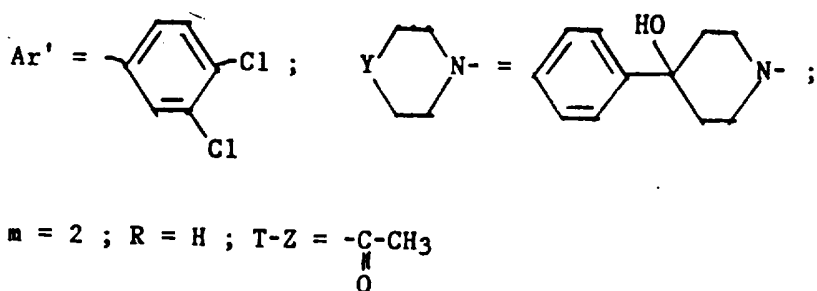
m=0,95 g

BMR.

8,75 (t, 1H); 7,7-7 (m, 11H); 5,4 (s, 1H); 3,6-2,6 (m, 9H); 2,6-1,6 (m, 6H).

2 Pavyzdys

N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-acetamido chlorhidratas.



N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-meziloksibutil]-acetamidas gaunamas pagal Pavyzdžio 1 a), b), c), d) ir e) stadijose apra-

šytą metodiką, tačiau pakeičiant stadijoje a) 2,4-dichlorbenzoinės rūgšties chloranhidridą acetilchloridu.

2 Junginys

5

6,5 g prieš tai gauto produkto, 6,8 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidino ir 10 ml dimetilformamido mišinys pakaitinamas 60°C temperatūroje 1 valandą. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė atskiriama, išdžiovinama Na_2SO_4 , filtruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana išvaloma chromatografiškai per silikagelį, eliuentas: metanolis/dichlormetanas - 10:90. Švaraus produkto frakcijos koncentruojamos, o liekana veikiama HCl tirpalu eteriye, gaunant 6 g chlorhidrato.

15

BMR

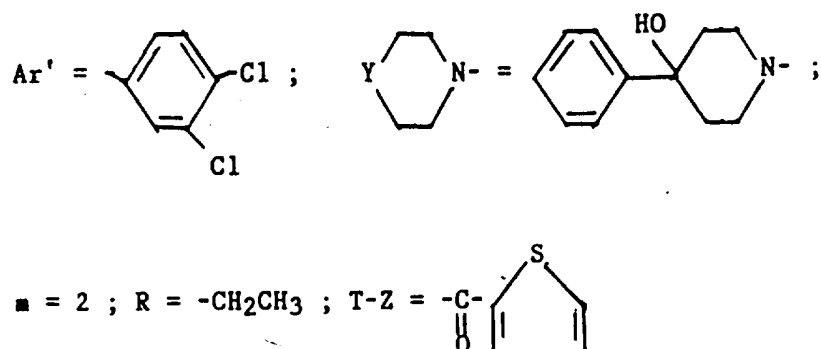
7,95 (t, 1H); 7,7-7,0 (m, 8H); 3,6-2,6 (m, 9H); 2,6-1,3 (m, 9H).

20

3 Pavyzdys

N-[etil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-2-tiofenkarboksamido chlorhidratas.

25



a) N-[etil-[4-hidroksi-4-fenilpiperidinil]-etil-3,4-dichlorbenzoletanamino chlorhidratas.

Į 0,96 g ličio aliumohidrido 10 ml tetrahidrofurano suspensiją įpilamas 5,5 g prieš tai gauto 2 Junginio 20 ml tetrahidrofurano tirpalas, po to reakcijos mišinys kaitinamas flegmos temperatūroje 2 valandas. Mišinys atšaldomas ir hidrolizuojamas 4 ml 4N natrio hidroksido tirpalo, filtruojamas per molžemį, praplaunamas tetrahidrofuranu ir išgarinamas. Druska sudaroma su HCl tirpalu eteriėje, o chlorhidratas sutirštintas izopropanoliu/izopropilo eteriu; gaunama 4,7 g produkto.

10

b) 3 Junginys

Į 2,45 g prieš tai gauto produkto dichlormetane tirpalą 0°C temperatūroje pridedama 2,75 ml trietilamino, po to 0,8 g 2-tenoilchlorido. Reakcijos mišinys hidrolizuojamas 0,1N natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahuojamas dichlormetanu, o produktas išvalomas chromatografiškai per silicio dioksida H; eliuentas: metanolis/dichlormetanas - 2,5:97,5. Švarus produktas veikiamas HCl tirpalu eteriėje ir gaunama 1,0 g chlor-hidrato.

20

BMR

7,75-6,9 (m, 11H); 5,35 (s, 1H); 3,9-2,55 (m, 11H); 2,55-1,5 (m, 6H); 0,95 (t, 3H).

25

4 Pavyzdys

N-etil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-4-metoksibenzamido chlorhidratas.

30

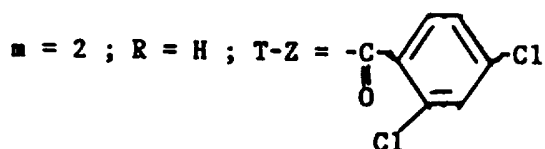
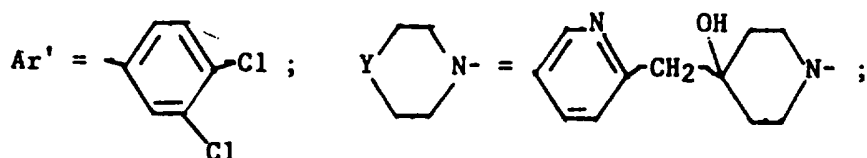
Gaunamas pagal 3 b) Pavyzdžio aprašytą metodiką, pradinio junginio imant a) stadijoje gautą junginį ir 2-tenoil-chloridą pakeičiant 4-metoksibenzoinės rūgšties chloranhidridu.

35

Lyd. temp.=165°C.

5 Pavyzdys

5 N-[4-[4-hidroksi-4-(2-piridinilmetil)-piperidinil] -2-(3,4-dichlorfenil)-butil] -2,4-dichlorbenzamido dichlorhidratas.



a) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4,4-etilendioksipiperidinil)-butil] -2,4-dichlorbenzamidaz.

10 12,1 g mezilato, gauto 1 e) Pavyzdyje ir 8,6 g 4,4-
etilendioksipiperidino mišinys 15 minučių kaitinamas
100°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas ir perplaunamas
vandeniu. Organinė fazė atskiriama, džiovinama Na_2SO_4 ,
filtruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana chroma-
15 tografuojama per silikagelį; eliuentas: metanolis/
dichlormetanas - 2:98.

Švarios frakcijos koncentruojamos gaunant 12,15 g produkto.

20

b) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-oksopiperidinil)-butil] -2,4-dichlorbenzamidaz.

25 Prieš tai gautas produktas ištirpinamas 100 ml acetono, po
to pridedama 100 ml 6N HCl. Po 2 valandų pridedama 1 l vandens,
1 l eterio ir ištraukiama vandeninė fazė. Vandeninės fazės pH pakeliamas iki pH=10 natrio hidroksidu,

po to ji ekstrahuojama 1 l eterio. Organinė fazė išdžiovinama ir išgarinama, gaunant 9,7 g švaraus produkto.

c) 5 Junginys

5

Į 1 g prieš tai gauto produkto 5 ml tetrahidrofurano tirpalą 25°C temperatūroje azoto atmosferoje pridedama 2,15 M 2-pikolličio tirpalas tetrahidrofurane. Tirpalas nusidažo stabilia raudona spalva (žiūrėti - Synthesis, 43, 1974). Tirpalas hidrolizuojamas ir ekstrahuojamas eteriu, o liekana chromatografuojama per silikagelį; eliuentas: metanolis/dichlormetanas - 15:85. Švarios frakcijos išgarinamos, o liekana veikama HCl tirpalu eteryje, gaunant 400 mg baltos putų pavidalo medžiagos.

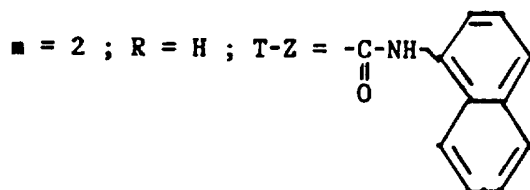
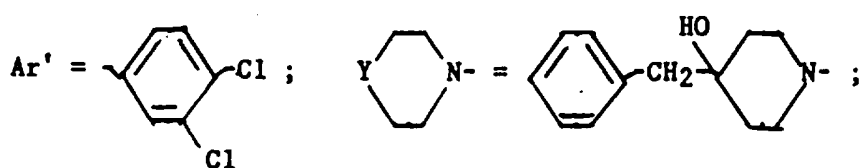
15

BMR 8,8-7,15 (m, 11H); 5,3 (išplėstas s, 1H); 4-2,55 (m, 11H); 2,35-1,4 (m, 6H).

6 pavyzdys

20

N-[4-(4-benzil-4-hidroksipiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-N'-naft-1-ilkarbamido chlorhidratas.



25

a) N-[4-(2-tetrahidropiranioksi)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-N'-naft-1-ilkarbamidas.

Į 7,6 g naft-1-ilizocianato tirpalą 50 ml tolueno pridedama 12 g -(2-tetrahidropiranioksietil)-3,4-dichlorbenzoletanamino 50 ml tolueno. Reakcijos mišinys 10 minučių maišomas, pridedama 50 ml metanolio ir koncentruojama vakuume.

b) N-[4-hidroksi-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-N'-naft-1-ilkarbamidas.

10 Į prieš tai gauto produkto tirpalą pridedama 2 g p-toluolsuforūgšties ir mišinys 10 min. kaitinamas flegmos temperatūroje. Tirpalas praplaunamas natrio bikarbonatu ir sausai sukonzentruojamas. Nuosėdos išvalomos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilacetatu.

15 Gauname 13,1 g bespalvės skystos alyvos.

c) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-meziloksibutil]-N'-naft-1-ilkarbamidas.

20 Į 13,1 g prieš tai gauto produkto tirpalą 100 ml dichlormetano 0°C temperatūroje pridedama 5,37 ml trietilamino, po to 2,77 ml mezilchlorido. Tirpalas 3 kartus praplaunamas po 100 ml ledinio vandens, po to organinė fazė išdžiovinama ir išgarinama. Po to liekana perkristalizuojama iš izopropanolio, filtruojama ir perplaunama izopropilo eteriu.

25

m=8 g

30 Lyd. temp.=120°C

d) 6 Junginys

4 g prieš tai gauto junginio, 4 g 4-hidroksi-4-benzilpiperidino ir 4 ml dimetilformamido mišinys 20 minučių kaitinamas 100°C temperatūroje. Visa tai išpilama į vandenį ir ekstrahuojama dichlormetanu. Po to liekana išvaloma chromatografiškai per silikagelį išplaunant metanolio/dichlormetano mišiniu - 4:96. Švarus junginys

35

veikiamas HCl tirpalu eteriėje ir gaunama 1,0 g švarios chlorhidrato druskos.

BMR

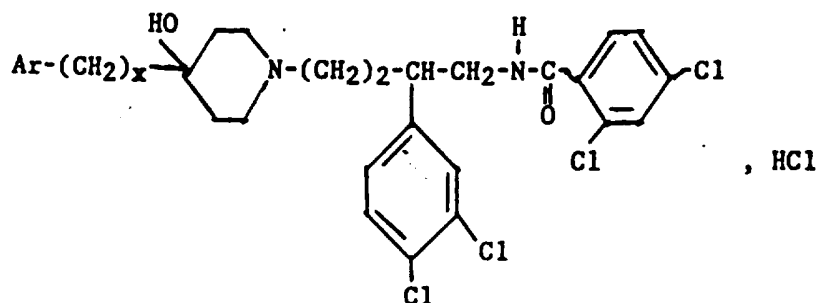
5

8,7 (s, 1H); 8,2-6,8 (m, 16H); 3,5-2,5 (m, 11H); 2,3-1,3 (m, 6H).

Junginiai, užrašyti 1, 2 ir 3 lentelėse susintetinti pagal 1-5 Pavyzdžiuose aprašytą metodiką. Visi šie junginiai yra chlorhidratai.

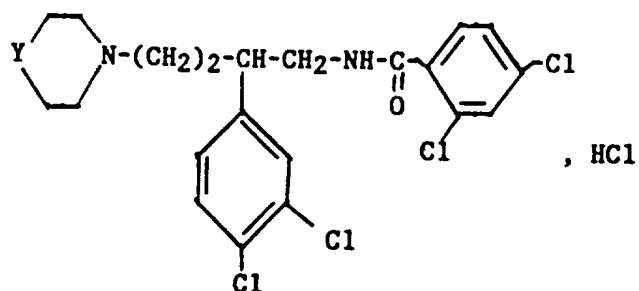
10

1 Lentelė



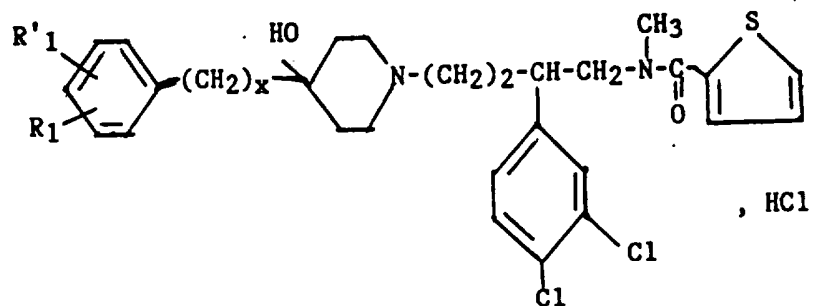
Pavyzdžio Nr.	Ar	x	BMR spektras
7		1	8,54 (t, 2H); 7,7-7 (m, 11H); 4,8 (platus s, 1H); 3,8-2,55 (m, 11H); 2,4-1,25 (m, 6H).
8		1	8,6 (t, 1H); 7,8-7,2 (m, 10H); 4,9 (s, 1H); 3,7-2,6 (m, 11H); 2,2-1,4 (m, 6H).
9		0	8,55 (t, 1H); 7,8-7,2 (m, 10H); 5,70 (s, 1H); 3,6-2,6 (m, 9H); 2,6-1,6 (m, 6H).
10		1	8,7 (d, 2H); 8,45 (t, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,6-7 (m, 6H); 5,3 (platus s, 1H); 4,0-2,3 (m, 11H); 2,3-0,6 (m, 6H).

2 Lentelė



Pavyzdys Nr.	Y	BMR spektras
11		8,4-8,8 (m, 3H); 7,2-7,8 (m, 6H); 6,8 (t, 1H); 4,7 (d, 2H); 2,6-3,8 (m, 11H); 2,2 (M, 2H).

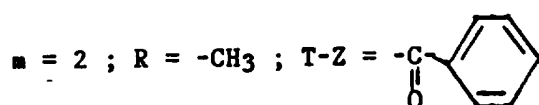
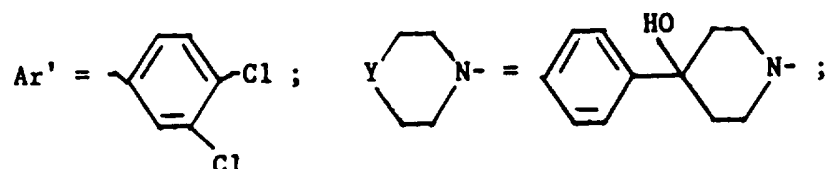
3 Lentelė



Pavyzdys Nr.	R ₁	R' ₁	x	BMR spektras
12	H	H	1	7,8-6,8 (m, 11H); 4,75 (s, 1H); 4,0-2,5 (m, 14H); 2,3-1,3 (m, 6H).
13	4-OCH ₃	H	0	6,9-7,4 (m, 5H); 3,9-4,9 (m, 1H); 0,6-2,6 (m, 11H).

14 Pavyzdys

N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenil-piperidinil)-butil]-benzamido chlorhidratas.



5

a) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(2-tetrahidropiranioksi)-butil]-etilo karbamatas.

10 Į atšaldytą iki -20°C 80 g amino, gauto 1 b) Pavyzdyje
ir 39 ml trietilamino 800 ml dichlormetano tirpalą
sulašinama 26,4 ml etilchlorformiato. Po 30 minučių
reakcijos mišinys du kartus praplaunamas vandeniu, po
to buferiniu tirpalu, kurio $\text{pH}=2$. Organinė fazė at-
skiriama ir džiovinama MgSO_4 , po to koncentruojama
15 vakuume gaunant 98 g skystos alyvos.

b) N-Metil-(2-tetrahidropiranioksi)- β -etil-3,4-dichlor-
benzenetanaminas.

20 Į 2 l talpos trigurklę kolbą azoto sraute įvedama 20 g
ličio aliumohidrido suspensijos 200 ml tetrahidro-
furano. Po to 20°C temperatūroje pripilamas 98 g prieš
tai gauto karbamato 800 ml tetrahidrofurano tirpalas.

25 Reakcijos mišinys atsargiai pakaitinamas iki flegmos
temperatūros ir virinama 18 valandų.

Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir hidrolizuojamas
35 ml vandens, po to 17 ml koncentruoto natrio

hidroksido tirpalo ir 150 ml vandens mišiniu. Kietos medžiagos nufiltruojamos, o liekana koncentruojama, gaunant 80,5 skysto aliejaus.

- 5 c) N-Metil- β -hidroksietil-3,4-dichlorbenzenetanamino chlorhidratas.

I 50 g prieš tai gauto apsaugoto aminoalkoholio, ištirpinto 500 ml etanolio, pridedama 20 ml koncentruotos HCl. Po 2 valandų ir 30 minučių mišinys sukongcentruojamas vakuume, liekana ištirpinama 200 ml acetoni-
10 nitrilo, po to lėtai pridedama 350 ml eterio. Reakcijos mišinys 1 valandą maišomas, o susidarę kristalai nufiltruojami ir perskalaujami eteriu.

15

m=32,8 g

Lyd. temp.=152°C

- 20 d) N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-hidroksibutil] tretbutilo karbonatas.

I 32,8 g prieš tai gauto chlorhidrato, ištirpinto 300 ml dioksano ir 30 ml vandens, pridedama 20 ml trietilamino. Po to pridedama 27 g BOC₂O (di-tret-butildikarbonato) ir 15 minučių maišoma kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys 30 minučių kaitinamas 60°C temperatūroje. Po to sausai sukongcentruojamas ir ekstrahuojamas eteriu, praplaunamas vandeniu, po to biferiniu tirpalu, kurio pH=2 ir vėl vandeniu. Gautas produktas išdžiovinamas MgSO₄, koncentruojamas vakuume, gaunant 40 g skystos alyvos.

30

- 35 e) N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-metansulfoniloksi-
butil] tret-butilo karbamatas.

I 40 g prieš tai gauto spirito, ištirpinto 400 ml dichlormetano, pridedama 17 ml trietilamino. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir į jį sulašinama 9,3 ml mezilchlorido. Po 15 minučių 2 kartus praplauna vandeniu, išdžiovina $MgSO_4$ ir sausai sukonzentruoja, gaunant 40 g skystos alyvos.

f) N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil] tret-butilo karbamato chlorhidratas.

20 g prieš tai gauto produkto ir 18 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidino 40 ml dimetilformamido mišinys 1 valandą 30 minučių kaitinamas 70°C temperatūroje. Po to tirpalas išpilamas į 300 ml ledinio vandens, nuosėdos nufiltruojamos ir praplaunamos vandeniu. Kieta medžiaga ištraukiama eteriu, išdžiovinama $MgSO_4$ ir išgarinama. Nešvarus produktas išvalomas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant metanolio mišiniu dichlormetane (iki 5%). Gaunama 22 g švaraus produkto.

g) N-Metil-[4-hidroksi-4-fenilpiperidinil] - β -etil-3,4-dichlorbenzenmetanamino dichlorhidratas.

I 22 g prieš tai gauto darinio 100 ml metanolio tirpalą prideda 100 ml koncentruotos HCl ir 20 ml vandens. 1 valandą vykdoma reakcija, po to reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume. Gaunama putų pavidalo medžiaga, kuri paverčiama milteliais eteryje ir išdžiovinama.

m=20,7 g

h) 14 Junginys

I 2 g prieš tai gauto produkto ir 2 ml trietilamino 20 ml dichlormetano tirpalą azoto atm. ir - 78°C tempe-

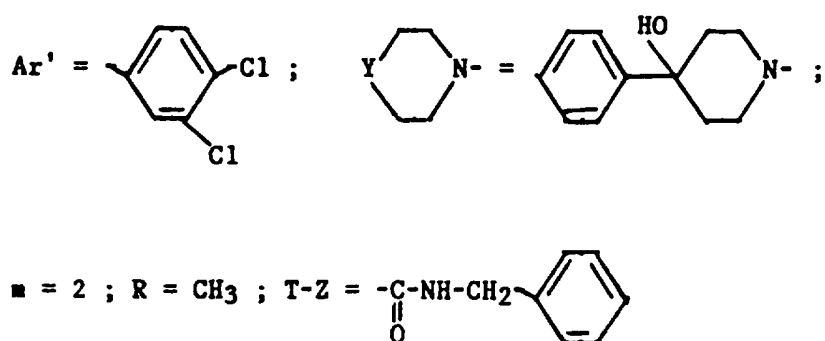
ratūroje pridedama 0,51 ml benzoilchlorido ir 10 minučių maišoma. Reakcijos mišinys hidrolizuojamas 0,1 N natrio hidroksido tirpalu, ekstrahuojamas dichlorometanu, o gautas produktas išvalomas chromatografiškai, išplaunant metanolio/dichlormetano mišiniu - 10:90. Gaunama 1,37 g švaraus produkto, po to pridedama HCl tirpalo eteriėje iki pH=1, gaunant chlorhidratą. Gaunama 1,40 g putų pavidalo medžiagos.

10 BMR

7,7-6,6 (m, 13H); 5,35 (s, 1H); 3,8-2,5 (m, 12H); 2,5-1,5 (m, 6H).

15 15 Pavyzdys

N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-N-benzilkarbamido chlorhidratas.



20

Į 2 g produkto, gauto pagal 14 g) Pavyzdžio metodiką ir 1,2 ml trietilamino 20 ml dichlormetano tirpalą azoto atm. ir 0°C temperatūroje pridedama 0,60 ml benzilizocianato ir mišinys 1 valandą maišomas. Po to mišinys praplaunamas 0,1N natrio hidroksido tirpalu, o produktas išvalomas chromatografiškai per silikagelį; eliuentas metanolis/dichlormetanas 6:94. Po to pride-

25

damas HCl tirpalas eteriye ir gaunama 1,8 g chlorhidrato.

BMR

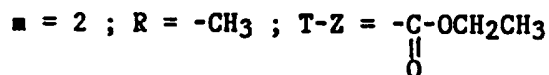
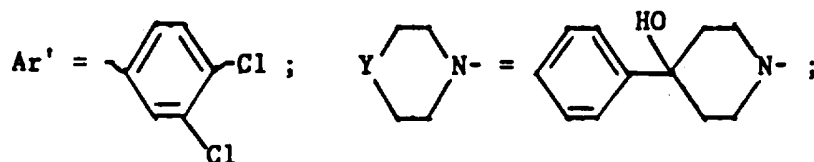
5

7,7-6,9 (m, 13H); 6,75 (t, 1H); 5,4 (platus s, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,7-2,5 (m, 12H); 2,5-1,4 (m, 6H).

16 Pavyzdys

10

N-Metil-N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-etilo karbamato chlorhidratas.



15 Į 2 g pagal 14 g) Pavyzdžio stadijoje aprašytą metodiką gauto produkto ir 2 ml trietilamino 20 ml dichlormetano tirpalą -78°C temperatūroje azoto atm. pridedama 0,44 ml etilchlorformiato. Reakcija vykdoma 5 minutes, po to mišinys hidrolizuojamas 0,1N natrio hidroksido tirpalu

20 ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Po to produktas išvalomas chromatografiškai per silikagelį; eliuentas metanolis/dichlormetanas - 8:92. Švarios frakcijos sukoncentruojamos vakuume, pridedama HCl tirpalo eteriye ir gaunama 1,1 g balto putojančio chlorhidrato.

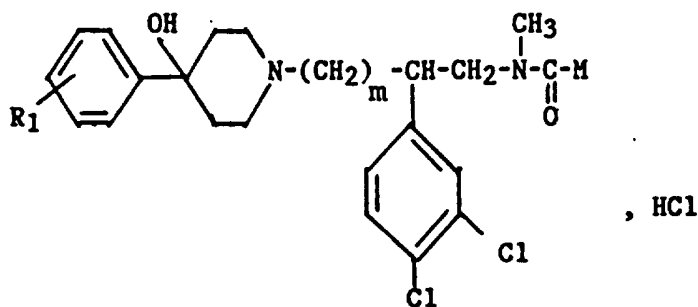
25

BMR

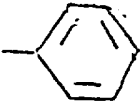
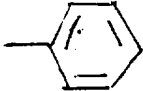
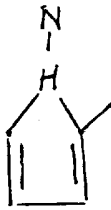
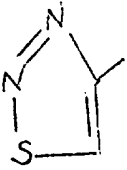
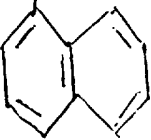
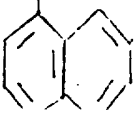
7,7-7,1 (m, 8H); 5,45 (s, 1H); 4,1-2,6 (m, 14H); 2,6-1,6 (m, 6H); 1,1 (t, 3H).

4 ir 5 Lentelėse pateikti pavyzdžiai sintetinami pagal 14-16 Pavyzdžiuose aprašytą metodiką. Šie junginiai yra chlorhidratai.

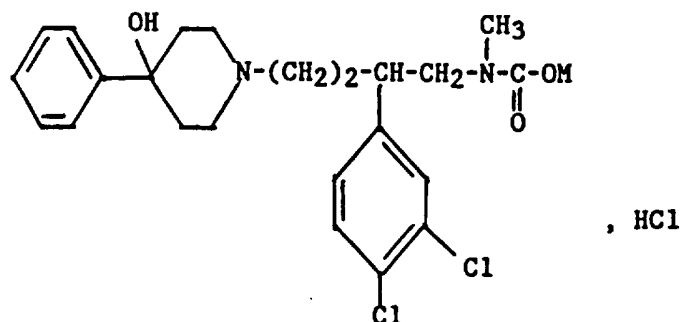
5 4 Lentelė



Pavyzdžio Nr.	M	R ₁	m	BMR spektras arba lyd. temp. °C
1	2	3	4	5
17	-CH ₃	H	2	7,8-7,1 (m, 8H); 3,7-2,65 (m, 12H); 2,65-1,6 (m, 9H).
18	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	2	7,7-7,0 (m, 8H); 3,7-2,55 (m, 12H); 2,55-0,5 (m, 13H).
19		H	2	7,8-7,1 (m, 8H); 5,5 (platus s, 1H); 3,9-2,65 (m, 13H); 2,65-0,5 (m, 12H).
20		H	2	7,7-6,8 (m, 13H); 5,35 (c, 1H); 3,7-2,5 (m, 14H); 2,5-1,5 (m, 6H).
21		4-Cl	2	7,8-6,9 (m, 12H); 5,6 (s, 1H); 3,9-2,6 (m, 12H); 2,6-1,6 (m, 6H).

1	2	3	4	5
22		H	3	148
23		H	2	198-200
24		4-CH ₃	2	7,9-7,0 (m, 10H); 5,40 (m, 1H); 3,9-2,6 (m, 12H); 2,6-1,6 (m, 9H).
25		H	2	7,9-6,5 (m, 11H); 5,45 (s, 1H); 3,9-2,6 (m, 12H); 2,6-1,6 (m, 6H).
26		H	2	7,8-6,4 (m, 11H); 5,3 (s, 1H); 3,9-2,6 (m, 12H); 2,4-1,6 (m, 6H).
27		H	2	7,6-7,2 (m, 8H); 6,8 (s, 1H); 6,4 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,4 (s, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,4-2,6 (m, 7H); 3,0 (s, 3H); 2,4 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 1,7 (m, 2H).
28		H	2	203
29		H	2	198-200
30		H	2	180 (skilimas)

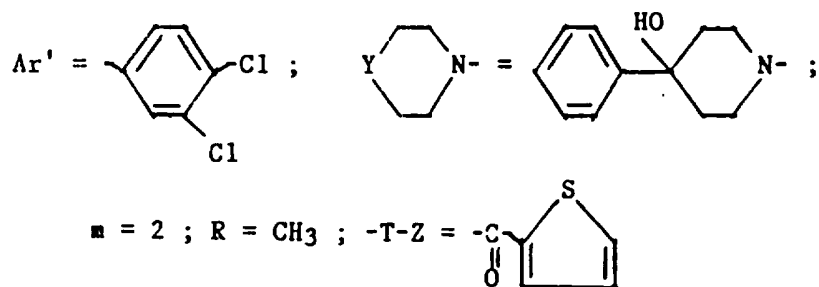
5 Lentelė



Pavyzdys Nr.	M	BMR spektras
31		7,6-6,9 (m, 13H); 5,35 (platūs s, 1H); 5,1-4,6 (m, 2H); 3,7-2,5 (m, 12H); 2,5-1,5 (m, 6H).
32		7,7-7,0 (m, 11H); 6,85 (d, J=8 Hz, 1H); 6,75 (d, J=8 Hz, 1H); 5,35 (s, 1H); 3,8-2,6 (m, 12H); 2,4 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 1,7 (m, 2H).

33 Pavyzdys

- 5 N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenilpiperidinil)-butil]-N-metil-2-tiofenkarboksamido chlorhidratas.



- a) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(2-tetrahidropiranioksi)-butil]-2-tiofenkarboksamidas.

4,77 g amino, gauto pagal 1 b) Pavyzdžio aprašyta metodiką ir 1,7 g trietilamino 50 ml dichlormetano mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po to kambario temperatūroje sulašinama 2,19 g 2-tenoilchlorido, ištirpinto 20 ml dichlormetano ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje paliekamas per naktį.

Tirpiklis sukonzentruojamas vakuume, o liekana praplaunama vandeniu, ekstrahuojama eteriu, praplaunama 5% natrio bikarbonato tirpalu, po to sočiu natrio chlorido tirpalu; organinė fazė atskiriama, išdžiovinama Na_2SO_4 , filtruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį: eliuentas metanolis/dichlormetanas - 98:2. Švarios frakcijos surenkamos ir sukonzentruojamos vakuume. Liekana praplaunama 5% natrio hidroksido tirpalu, ekstrahuojama eteriu ir išdžiovinama. Gaunama 4,6 g bespalvės skystos alyvos.

b) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-(2-tetrahidropiranioksi)-butil]-N-metil-2-tiofenkarboksamidas.

3,4 g prieš tai gauto amido ir 0,45 g natrio hidrido (55% 10 ml tetrahidrofurano) mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po to į jį pridedama 1,23 g jodometano 10 ml tetrahidrofurano, 1 valandą maišoma kambario temperatūroje ir 1 valandą kaitinama flegmos susidarymo temperatūroje. Tetrahidrofuranas koncentruojamas, liekana ištraukiama vandeniu, ekstrahuojama eteriu, dar kartą praplaunama vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir sukonzentruojama vakuume.

m=3,4 g

c) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-hidroksibutil]-N-metil-2-tiofenkarboksamidas.

3,5 g prieš tai gauto produkto ištirpinama 30 ml metanolio, esant 0,35 g dervos (Amberlyst H-15, Aldrich, sausa rūgštinė sulfoderva) ir mišinys 1 valandą 30 minučių kaitinamas flegmos temperatūroje.

5

Mišinys filtruojamas per celitą, filtratas sukonzentruojamas vakuume, liekana praplaunama heksanu, po to ištraukiama eterio/heksano mišiniu. Gaunama 2,6 g baltos spalvos kristalų.

10

Lyd. temp.=107-109°C

d) N-[2-(3,4-dichlorfenil)-4-metansulfoniloksibutil]-N-metil-2-tiofenkarboksamidas.

15

2 g prieš tai gauto alkoholio ir 0,65 g trietilamino 30 ml dichlormetano maišoma kambario temperatūroje. Po to sulašinamas 0,69 g mezilchlorido 10 ml dichlormetano tirpalas. Po to mišinys 30 minučių kaitinamas flegmos temperatūroje. Dichlormetanas išgarinamas vakuume, liekana ištraukiama vandeniu, ekstrahuojama etilacetatu, praplaunama 5% natrio bikarbonato tirpalu, po to sočiu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinama Na_2SO_4 , tirpiklis išgarinamas.

20

25

m=1,2 g

e) 33 Junginys

30

1 g prieš tai gauto produkto, 1 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidino ir 2 ml dimetilformamido mišinys 2 valandas kaitinamas 60°C temperatūroje.

35

Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas eteriu, praplaunamas vandeniu, o po to praskiestu natrio hidroksido tirpalu. Išdžiovinama MgSO_4 , po to išgarinami tirpikliai. Liekana chromatografuojama per

silikageli; eliuentas dichlormetanas/dichlormetanas su
2,5% metanolio. Gaunama 0,7 g produkto, kuris ištir-
pinamas dichlormetane, pridedama HCl tirpalo eteri-
je iki pH=1 ir koncentruojama vakuume. Gautas chlor-
hidratas sukietinamas eteriu.

m=0,74 g

BMR

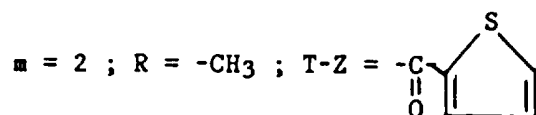
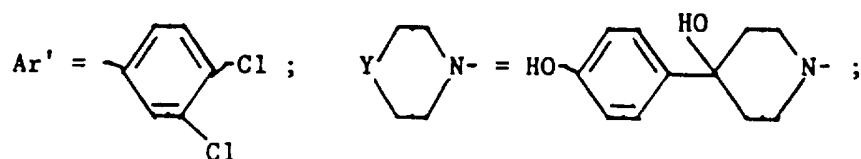
10

7,8-6,8 (m, 11H); 5,3 (s, 1H); 3,8-2,5 (m, 12H); 2,5-
1,4 (m, 6H).

6 Lentelėje pateikti pavyzdžiai gauti pagal 33 Pavyz-
dyje aprašytą metodą. Visi šie junginiai - chlor-
hidratai.

34 Pavyzdys

20 N-Metil-N-(2-(3,4-dichlorfenil)-4-[4-hidroksi-4-(4-hi-
droksifenil)-piperidinil]-butil)-2-tiofenkarboksamido
chlorhidratas.



25 a) Amino gavimas: 4-hidroksi-4-(4-hidroksifenil)-pipe-
ridinas.

1 Stadija

4-(Benziloksi)brombenzolas.

5 32,6 g 4-bromfenolio, 34,2 g benzilbromido ir 42 g kalio karbonato 150 ml dimetilformamido mišinys 2 valandas maišomas 40° temperatūroje.

10 Tirpalas koncentruojamas vakuume, liekana ištraukiama vandeniu, po to ekstrahuojama eteriu, praplaunama vandeniu, dekantuojama, išdžiovinama $MgSO_4$ ir sukonzentruojama vakuume.

15 Liekana perkristalizuojama iš izopropanolio.

m=30 g

Lyd. temp.=61°C.

20 **2 Stadija**

1-Benzil-4-(4-benziloksifenil)-4-hidroksipiperidinas.

25 14 g prieš tai gauto produkto ištirpinama 100 ml tetrahidrofurano ir 60°C temperatūroje pridedama 1,2 g magnio, esančio 20 ml tetrahidrofurano. 2 valandas reakcijos mišinio temperatūra palaikoma 60°C, po to mišinys atšaldomas iki -10°C. Sulašinama 10 g 4-benzilpiperidino tirpalo ir mišiniui duodama sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys išpilamas į sotų amino chlorido tirpalą, ekstrahuojamas eteriu, praplaunamas vandeniu, dekantuojamas, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį; eliuentas: dichlormetanas/metanolis - 97,5:2,5. Švarios
30 frakcijos sukonzentruojamos, gaunant 9 g produkto.

Lyd. temp.=104-107°C.

3 stadija

4-Hidroksi-4-(4-hidroksifenil)-piperidinas.

5 6 g prieš tai gauto produkto, ištirpinto 200 ml etanolio kambario temperatūroje ir esant atmosferos slėgiui hidrinama, esant 10% Pd/C. Sureagavus teoriniam vandenilio tūriui, katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištraukiamą eteriu, o susidarę kristalai nufiltruojami.

m = 1,1 g

Lyd. temp. = 232-235°C.

15

b) 34 Junginys

2,1 g produkto, gauto pagal 33 d) Pavyzdžio aprašytą metodiką, 1 g 3 Stadijoje gauto amino ir 1,1 g trietilamino ištirpinama 5 ml dimetilformamido ir 2 valandas kaitinama 80°C temperatūroje. Mišinys koncentruojamas vakuume, liekana ištraukiama vandeniu ir parūgštinama 6 N HCl tirpalu iki pH=3, ekstrahuojama etilacetatu, dekantuojama, išdžiovinama MgSO₄ ir koncentruojama vakuume.

25

Liekana ištraukiama acetonu ir sutirštinama eteriu.

m = 0,7 g

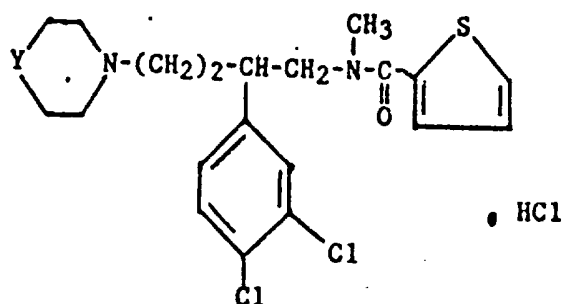
30

BMR

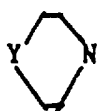
9,3 (s, 1H); 6,6-8 (m, 10H); 5,2 (s, 1H); 2,6-4 (m, 12H); 1,6-2,4 (m, 6H).

35

6 Lentelė



Pavyzdys
No.



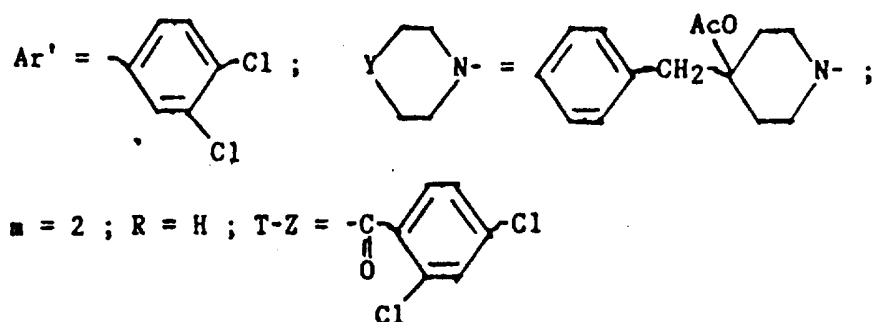
BMR spektras

35		7,8-6,8 (m, 10H); 5,5 (s, 1H); 4,0-2,6 (m, 12H); 2,6-1,5 (m, 6H).
36		8-7 (m, 10H); 5,8 (s, 1H); 4-2,7 (m, 12H); 2,7-1,7 (m, 6H).
37		7,85 (s, 1H); 7,75-7,2 (m, 7H); 7,05 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); 3,8-2,6 (m, 12H); 2,6-1,6 (m, 6H).
38		6,8-7,8 (m, 6H); 2,6-4 (m, 17H); 0,8-2,2 (m, 12H).
39		8,2 (s, 2H); 6,7-7,8 (m, 11H); 2-4 (m, 18H).
40		6,7-7,8 (m, 10H); 1,8-4 (m, 10H).
41		7-8 (m, 10H); 6,35 (s, 1H); 2-4,2 (m, 16H).

42 PAVYZDYS

N-[4-(4-benzil-4-acetiloksipiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil] -2,4-dichlorbenzamido chlorhidratas.

5



I 0,4 g 7 junginio N-[4-(4-benzil-4-hidroksipiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil] -2,4-dichlorbenzamido chlorhidrata, gautą pagal Pavyzdžio 1 metodiką ir ištirpintą 10 ml dichlormetano, esant dviems ekvi-
valentams trietilamino, pridedama 0,12 g acetylchlorido.

Reakcijos mišinys 1 valandą maišomas kambario temperatūroje, praplaunamas vandeniu, organinė fazė atskiriama, išdžiovinama $MgSO_4$ ir koncentruojama vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį; eliuentas: dichlormetanas, po to dichlormetanas/metanolis - 95:5. Švaraus produkto frakcijos sukonzentruojamos vakuume, po to pridedama HCl tirpalo eteriye iki pH=1 ir eteris koncentruojamas vakuume.

Chlorhidratas sukietinamas eteriu.

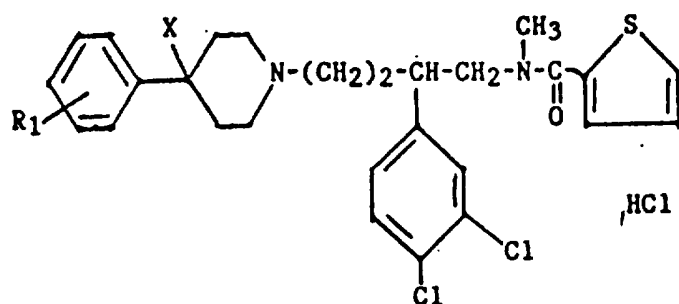
m = 0,26 g

BMR

8,5 (t, 1H); 7,7-6,98 (m, 11H); 3,6-2,6 (m, 11H); 2,4-1,8 (m, 9H).

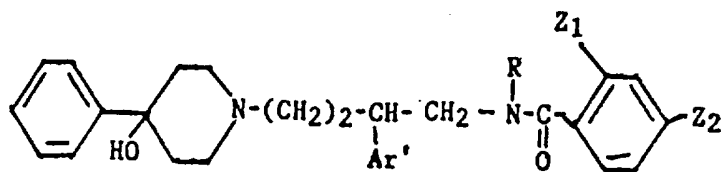
7 Lentelėje pateikti junginiai gauti 1-42 Pavyzdžių metodais.

7 Lentelė



Pavyzdys Nr.	R ₁	X	BMR spektras
43	H		7,9-6,9 (m, 11H); 4,0-2,65 (m, 12H); 2,65-1,8 (m, 9H).
44	4-Cl		7,7-6,9 (m, 10H); 3,8-2,5 (m, 12H); 2,5-2,1 (m, 6H); 2,0 (s, 3H).
45	H	-CN	7-7,9 (m, 11H); 2-4,1 (m, 18H).
46	H		7-7,8 (m, 11H); 1,8-4 (m, 21H).
47	H		7-7,9 (m, 11H); 2-4,3 (m, 20H); 1,15 (T, 3h).

8 Lentelė



Pavyzdys Nr.	Ar'	-R	Z ₁	Z ₂	BMR spektras arba lyd. temper., °C
48		CH ₃	H	H	186
49		H	H	H	148-152
50		CH ₃	H	H	144-146
51		H	OCH ₃	OCH ₃	8,4 (d, J=8Hz, 1H); 8,0-7,7 (m, 4H); 7,7-7,2 (m, 8H); 6,6 (m, 2H); 5,4 (s, 1H), 4,1-2,8 (m, 9H); 3,8 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 2,5-2,2 (m, 4H); 1,8 (m, 2H).

LT 3442 B

54

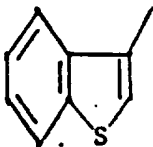
52



CH₃ OCH₃

140-145
(skaidymasis)

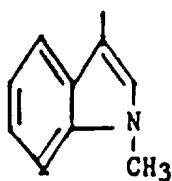
53



CH₃ H H

118

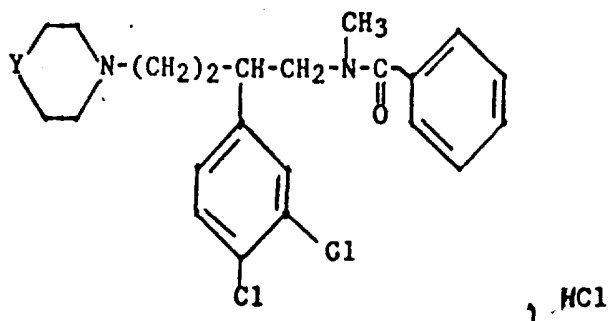
54



CH₃ H H

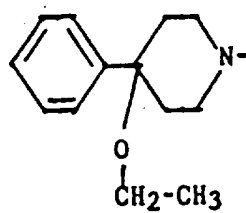
7,7-6,7 (m, 15H);
5,4 (m, 1H);
4,0-2,6 (m, 15H);
2,4-1,6 (m, 6H).

9 Lentelė



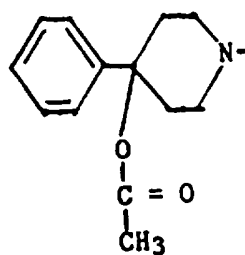
Pavyz- dys Nr.		BMR spektras arba lyd.tem., °C
55		7,8-6,9 (m, 12H); 3,9-2,7 (m, 12H); 2,7-1,8 (m, 9H).
56		200
57		7,8-6,8 (m, 13H); 4,6 (m, 1H); 3,8-1,8 (m, 20H).

58



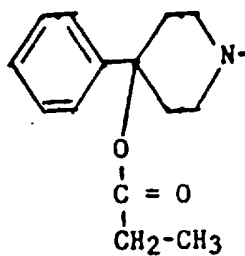
7,8-6,9 (m, 13H);
3,8-2,6 (m, 14H);
2,5-1,9 (m, 6H);
1,1 (t, J=6Hz, 3H).

59



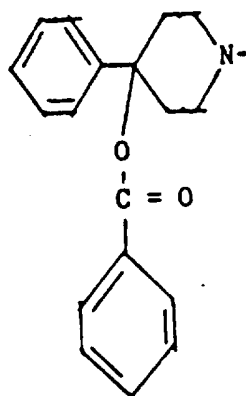
203

60



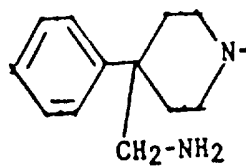
198

61



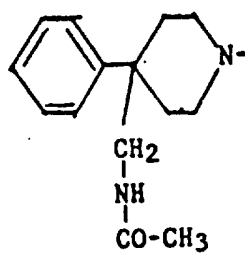
140

62



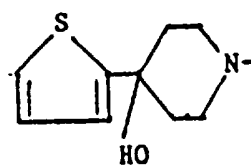
163

63



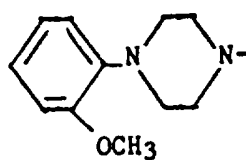
144

64



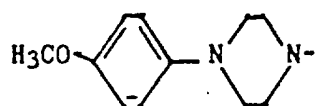
188-190

65



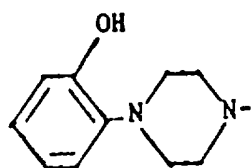
134

66



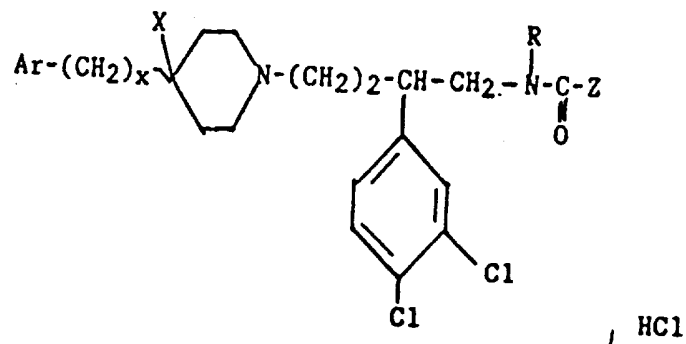
114-116

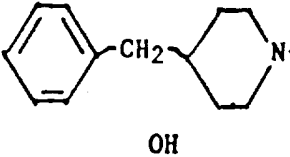
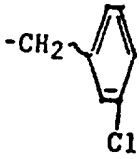
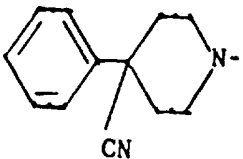
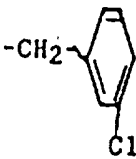
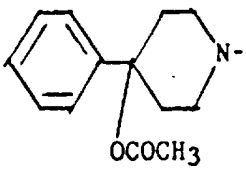
67



128-130

10 lentelė



Pavyz- dys Nr.	$\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{X})\text{N}-$	R	Z	Lyd. temper., °C arba BMR
68		CH ₃		7,7-6,8 (m, 12H); 4,7 (s, 1H); 3,6-2,4 (m, 16H); 2,2-1,4 (m, 6H).
69		CH ₃		7,7-6,8 (m, 22H); 3,7-2,5 (m, 14H); 2,6-2,0 (m, 6H).
70		CH ₃		232

71 Pavyzdys

N-metil-N-[4-(4-fenil-4-acetiaminopiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)]-benzamido chlorhidratas.

5

A) Amino gavimas:

4-acetamido-4-fenilpiperidino chlorhidratas.

10 a) 4-Acetamido-4-fenil-1-benzilpiperidino chlorhidratas.

I 69 g 1-benzil-4-hidroksi-4-fenilpiperidino 300 ml acetanitrilo suspensiją 25-30°C temperatūroje sulašinama 260 ml 95% sieros rūgštis. Reakcijos mišinys 4 valandas maišomas kambario temperatūroje, po to palaipsniui pilama ledas ir mišinys neutralizuojamas 30% natrio hidroksido tirpalu.

20 Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniui ir išdžiovinamos acetonu.

m = 58 g

Lyd. temp. = 180,6-182°C

25

b) 4-acetamido-4-fenilpiperidino chlorhidratas.

30 I 58 g prieš tai gauto produkto, ištirpinto 600 ml metanolio, pripilama eterio, prisotinto HCl iki pH=1. Mišinys hidrinamas kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C. Sureagavus teoriniam vandenilio tūriui, katalizatorius nufiltruojamas, filtratas sukonzentruojamas vakuume, o liekana perkristalizuojama iš etanolio.

35

m = 45 g

Lyd. temp. = 286,5-288°C

B) 71 Junginio gavimas

- 5 a) N-[4-Metansulfoniloksi-2-(3,4-dichlorfenil)-buti]-N-metilbenzamidai.

Šis junginys gaunamas pagal 1 e) Pavyzdžio aprašytą metodiką.

10

Lyd. temp. = 100-102°C

b) 71 junginys

- 15 1,4 g 4-acetamido-4-fenilpiperidino ir 1,4 g prieš tai gauto mezilato 3 ml DMFA 2 valandas kaitinama 80°C temperatūroje. Į mišinį pridedama ledo ir ekstrahuojama dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama ir praplaunama vandeniu, po to sočiu NaCl tirpalu ir išdžiovinama
- 20 MgSO₄. Organinė fazė sukonzentruojama vakuume, o liekana chromatografuojama per silikagelį; eliuentas: dichlormetanas/metanolis - 97:3.

- Švaraus produkto frakcijos sukonzentruojamos, o gauta
- 25 liekana ištraukiama metanolio. Po to pridedama prisotinto HCl eterio, gaunant chlorhidratą.

m = 0,8 g

- 30 BMR: 3H prie 2 (s, CH₃ - C -); 18H 2,10-3,90 (m, N-CH₃,
- $$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

visi CH₂, CH - C₆H₅); 13H 7,00-7,8 (m, H aromatiniai); 1H prie 8,20 (s, NH - C -).

35



72 Pavyzdys

(-)-N-Metil-N[4-(4-fenil-4-acetilaminopiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-benzamido chlorhidratas.

5

1 stadija

α -(2-tetrahidropiranioksietil)-3,4-dichlorbenzolacetonitrilas.

10

Gaunamas pagal 1 a) Pavyzdžio aprašytą metodiką.

2 stadija

15 β -(2-tetrahidropiranioksietil)3,4-dichlorbenzoletan-aminas.

Gaunamas pagal 1 b) Pavyzdžio aprašytą metodiką.

20

3 stadija

β -hidroksietil-3,4-dichlorbenzoletanaminas.

25

81 g prieš tai gauto 2 stadijoje produkto ištirpinama 38 ml metanolio.

30

20-25°C temperatūroje pridedama 80 ml prisotinto HCl eterio tirpalo. Reakcijos mišinys 30 minučių maišomas kambario temperatūroje, po to sausai sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama 250 ml vandens, 2 kartus praplauinama eteriu, pašarminama NaOH tirpalu ir ekstrahuojama dichlormetanu. Po to išdžiovinama $MgSO_4$, sausai koncentruojama per celitą, filtratas sukonzentruojamas vakuumu, sukeliami kristalizacija aminoalkoholiu ir maišoma per naktį. Po to filtruojama, praplaunama izopropilo alkoholiu ir pentanu. Gaunama 30,2 g produkto.

35

Lyd. temp. = 90-91°C.

4 stadija

5 (+)-β-hidroksietil-3,4-dichlorbenzoletanaminas.

I virinamą 29 g D-(-)vyno rūgšties 800 ml metanolio tirpalą pridedama 44,7 g 3 stadijoje gauto produkto tirpalo 300 ml metanolio.

10

Reakcijos mišiniui duodama sušilti iki kambario temperatūros ir jis 4 valandas maišomas. Po to filtruojama, praplaunama etanolio ir eterio. Gaunama 34,1 g tartrato.

15

Produktas perkristalizuojamas iš 1,75 g metanolio, gaunant 26,6 g tartrato.

$[\alpha]_D^{25} = -4,2$ (c = 1, H₂O)

20

Tartratas ištirpinamas 120 ml vandens. Mišinys pašarminamas NaOH ir sausai koncentruojamas. Gautas produktas ištirpinamas nedideliame izopropilo eterio kiekyje, pridedama pentano ir filtruojama, gaunant 15,4 g produkto.

25

Lyd. temp. = 79-80°C.

$[\alpha]_D^{25} = +9,4$ (c = 1, MeOH)

30

5 stadija

N-[4-hidroksi-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-etilo karbamatas.

35

15 g 4 stadijoje gauto produkto ištirpinama 200 ml dichlormetano ir pridedama 9,0 ml trietilamino.

Mišinys atšaldomas iki 0°C temperatūros ir toje temperatūroje sulašinama 6,3 ml etilchlorformiato 30 ml dichlormetano tirpalas. Po 15 minučių praplaunama vandeniniu NaHOC₃ tirpalu. Išdžiovinama MgSO₄ ir sausai su-

5 koncentruojama, gaunant 20 g produkto (skystos alyvos).

6 stadija

(+)-N-metil-β-hidroksietil-3,4-dichlorbenzoletanamino

10 chlorhidratas.

I 5,1 g ličio aliumohidrido 60 ml bevandenio THF suspensiją pripilamas 20 g 5 stadijoje gauto produkto tirpalas 150 ml bevandenio THF. Mišinys kaitinamas

15 1 valandą iki flegmos susidarymo. Po to hidrolizuojama 20 ml vandens, kieta medžiaga nufiltruojama, o filtratas sausai sukonzentruojamas. Gauta skysta alyva ištirpinama 100 ml acetono. Pridedama eterio, prisotinto HCl iki pH=1, po to vėl eterio, kol susidaro drumzlės.

20 Mišinys 1 valandą maišomas, o iškritę kristalai nufiltruojami, perskalaujami nedideliu acetono kiekiu, po to eteriu, gaunant 11 g produkto.

Lyd. temp. = 129°C

25 $[\alpha]_D^{25} = +8,4$ (c =1, MeOH).

7 stadija

30 (-)-N-[4-hidroksi-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-N-metilbenzaminas.

I 8,1 g produkto, gauto 6 stadijoje, suspensiją 120 ml dichlormetano pridedama 8,4 ml trietilamino. Mišinys

35 atšaldomas iki 0°C temperatūros ir sulašinamas 3,4 ml benzoilchlorido tirpalas 35 ml dichlormetano. Mišinys po 15 minučių praplaunamas vandeniu, po to praskiesta

HCl, o po to vandeniniu NaHCO₃ tirpalu. Džiovinama MgSO₄ ir sausai sukonzentruojama. Gaunama kieta medžiaga, kuri ištraukiama eteriu ir filtruojama.

5 m = 9,0 g

Lyd. temp. = 129°C

[α]_D²⁵ = - 19 (c = 1, MeOH).

10

8 stadija

(-)-N-[4-metansulfoniloksi-2-(3,4-dichlorfenil)-butil] - N-metilbenzamidaz.

15

Į 10,5 g produkto, gauto pagal 7 stadijoje aprašytą metodiką ir ištirpinto 120 ml dichlormetano, pridedama 4,8 ml trietilamino. Mišinys atšaldomas iki 0°C temperatūros ir sulašinama 2,7 ml metansulfonilchlorido. Po 15 minučių 2 kartus praplaunama vandeniu, po to sočiu vandeniniu tirpalu. Džiovinama MgSO₄ ir sausai sukonzentruojama, gaunant putų pavidalo medžiagą.

20

[α]_D²⁵ = -2,3 (s = 1, CHCl₃).

25

9 stadija

72 Junginys

30 22,7 g 4-fenil-4-acetilaminopiperidino ištirpinama 20 ml vandens. Pridedama 10 ml koncentruoto natrio hidroksido tirpalo. Mišinys 2 kartus ekstrahuojamas dichlormetanu, išdžiovinamas MgSO₄. Į gautą tirpalą pridedama 8 stadijoje gauto produkto. Mišinys sausai sukonzentruojamas, pridedama 30 ml DMFA ir 1 valandą 30 minučių kaitinama 70°C temperatūroje. Tirpalas labai lėtai išpilamas į 30 ml vandens ir ledo mišinį. Nuosėdos

35

nufiltruojamos, keletą kartų ištraukiamos vandeniu ir išdžiovinamos. Išvaloma chromatografiškai per SiO_2 , išplaunant švariu dichlormetanu, po to dichlormetanu su 10% metanolio.

5

Chlorhidratas: bazė ištirpinama acetone. Pridedama eterio, prisotinto HCl iki pH=1. Tirpalas išpilamas į izopropilo eterį, filtruojamas ir išdžiovinamas.

10 m = 11 g

$[\alpha]_D^{25} = -29,5$ (c = 1, MeOH).

15 BMR: 3H prie 1,05 (s, $\text{CH}_3 - \text{C} - \text{O}$); 18H 2,00-3,75
 $\parallel$
 O

(m, N - CH_3 , visi CH_2 , CH - C_6H_5); 13H 6,80-7,70 (m, H aromatiniai), 1H prie 8,10 (s, NH - C -).

20



73 Pavyzdys

25 (+)-N-Metil-N-[4-fenil-4-acetilaminopiperidinil]-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-benzamido chlorhidratas.

(+) Enantiomeras gaunamas pagal 41 Pavyzdyje aprašytą metodiką, kaip ir (-) enatiomeras, 4 stadijoje D-(-)vyno rūgštį pakeičiant į L- (+) vyno rūgštį.

30

$[\alpha]_D^{25} = +30,6$ (c = 1, MeOH).

35 BMR: 3H prie 1,85 (s, $\text{CH}_3 - \text{C} - \text{O}$); 18H 2,00-3,75 (m, N
 $\parallel$
 O

- CH_3 , visi CH_2 , CH - C_6H_5); 13H 6,80-7,70 (m, H aromatiniai), 1H prie 8,10 (s, NH - C -).



74 Pavyzdys

(-)-N-[2-(2,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenil-piperidinil)-butil]-N-metil-2-tiofenkarboksamido chlorhidratas.

Gaunamas pagal 72 Pavyzdyje aprašytą metodiką.

$[\alpha]_D^{25} = -51,0$ ($c = 1$, MeOH).

75 Pavyzdys

(+)-N-[2-(2,4-dichlorfenil)-4-(4-hidroksi-4-fenil-piperidinil)-butil]-N-metil-2-tiofenkarboksamido chlorhidratas.

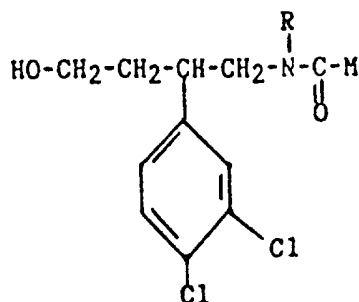
Gaunamas pagal 72 ir 73 Pavyzdžiuose aprašytą metodiką.

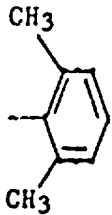
$[\alpha]_D^{25} = +52,7$ ($c = 1$, MeOH).

Gaunant (1) formulės junginius, tarpiniai junginiai yra alkoholiai, susintetinti pagal 1 d) Pavyzdyje arba 42 c) pavyzdyje aprašytą metodiką.

A Lentelėje pateikti skirtingi alkoholiai, tinkami gaunant (1) junginius.

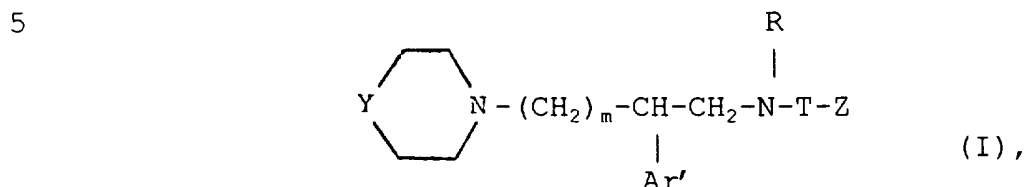
A Lentelė. Tarpiniai sintezės junginiai



Produk- tas Nr.	M	R	BMR spektras
(a)		CH ₃	6,8-7,8 (m, 8H); 4,5 (se, 1H); 2,6-4 (m, 8H); 1,3-2,1 (m, 2H).
(b)		CH ₃	6,8-7,6 (m, 6H); 3-4,2 (m, 5H); 2,4 (s, 3H); 1,4-2,2 (m, 8H).
(c)		CH ₃	6,8-7,8 (m, 6H); 4,4 (t, 1H); 2,6-4 (m, 8H); 1,4-1,9 (se, 2H).
(d)		CH ₃	1,3 (m, 2H); 2,6-5 (m, 9H); 8,2-6,2 (m, 10H); 5-2,6 (m, 9H); 1,3 (m, 2H).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Arilalkilaminai, kurių formulė:



10

kurioje

- Y yra Cy - N grupė, kurioje
- Cy yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- arba poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš:
- 15 vandenilio, halogeno atomo, hidroksilo, C₁-C₄ al-
- koksigrupės, C₁-C₄ alkilo, trifluormetilo, be to visi
- šie pakaitai yra vienodi arba skirtingi; C₃-C₄
- cikloalkilo grupė; pirimidinilo grupė arba piridilo
- grupė;

20

arba

Y yra Ar - (CH₂)_x - C grupė, kurioje

25

- $$\begin{array}{c}
 | \\
 \text{X}
 \end{array}$$
- Ar yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- ar poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš: van-
 - denilio, halogeno atomo, hidroksilo, C₁-C₄ alkok-
 - sigrupės, trifluormetilo, C₁-C₄ alkilo, be to visi šie
 - 30 pakaitai yra tokie patys arba skirtingi; piridilo
 - grupė; tienilo grupė;

- x yra nulis arba vienetasis;

35

- X yra hidroksilas, C₁-C₄ alkoksigrupė; hidroksialki-
- las, kuriame alkilo liekana yra C₁-C₃ grupė; C₁-C₄ acil-
- oksigrupė; fenaciloksigrupė; karboksilas; C₁-C₄ karbalk-
- oksilas; cianogrupė; aminoalkilenas, kuriame alkileno lie-

kanoje yra C_1-C_3 grupė; $-N-(X_1)_2$ grupė, kurioje X_1 yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_4 alkilas; $-NH-C-Alk$ grupė,



5 kurioje Alk yra C_1-C_6 alkilas; $Alk_1-NH-C-Alk'_1$ grupė,



10 kurioje Alk_1 yra C_1-C_3 alkilenas, o Alk'_1 yra C_1-C_3 alkilas; C_1-C_4 acilas; $-S-X_2$ grupė, kurioje X_2 yra vandenilis arba C_1-C_4 alkilo grupė; arba X, kartu su anglies atomu, su kuriuo jis sujungtas ir gretimų anglies atomu heterocikle sudaro dvigubą jungtį;

15 - m yra 2 arba 3;

- Ar' yra fenilas, neturintis pakaitų arba mono- ar poli- pakeistas vienu iš pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno atomo, geriau chloro arba fluoro atomo, 20 trifluormetilo, C_1-C_4 alkoksigrupės, C_1-C_4 alkilo, be to visi šie pakaitai yra vienodi arba skirtingi; tienilas; benzotienilas; naftilas; indolilas; indolilas, N-pakeistas C_1-C_3 alkilu;

25 - R yra vandenilis, C_1-C_4 alkilas;

- T yra grupė, pasirinkta iš



kurioje W yra deguonies arba sieros atomas, ir

35 - Z yra arba vandenilis, arba M arba OM, kai T yra $-C-$



grupė, arba M, kai T yra $-C-NH$ grupė; M yra C_1-C_6 alki-



40

las; fenilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 grupė, pakeistas, esant reikalui, aromatiniam žiede halogenu, trifluormetilu, C_1-C_4 alkilu, hidroksilu, C_1-C_4 alkoksigrupe; piridilalkilas, kuriame alkilo liekanoje yra C_1-C_3 grupė; naftilalkilas, kuriame alkilo liekanoje yra C_1-C_3 grupė, pakeistas naftilo žiedas halogenu, trifluormetilu, C_1-C_4 alkilu, hidroksilu, C_1-C_4 alkoksigrupe; piridiltioalkilas, kuriame alkilo liekanoje yra C_1-C_3 grupė; stirilas; pasirinktinai pakeista aromatinė arba heteroaromatinė mono-, di- arba triciklinė grupė; arba viena iš jo druskų su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Ar' yra 3,4-dichlorfenilo grupė arba viena iš jo druskų su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis.

3. Junginys pagal vieną iš 1 arba 2 punkto, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra hidroksilas, acetiloksigrupė arba $-NH-C-Alk$ grupė, kurioje Alk yra



C_1-C_6 alkilas arba viena iš jo druskų su mineralinėmis ir organinėmis rūgštimis.

4. Junginys pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra metilas arba viena iš jo mineralinių arba organinių druskų.

5. Junginys pagal 1-4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad T yra $-C=O$ grupė arba viena iš jo mineralinių arba organinių druskų.

6. Junginys pagal 1-5 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad T yra $-C=O$ grupė, o Z yra tienilo grupė arba viena iš jo mineralinių arba organinių druskų.

7. Junginys pagal 1-5 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad T yra $-C=O$ grupė, o Z yra fenilo grupė,
esant reikalui, dipakeista halogenu, tokiu kaip chloras
arba viena iš jo mineralinių arba organinių druskų.

5

8. Junginys pagal bet kuri iš 1-7 punktų, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra N-metil-[4-(4-
fenil-4-acetilaminopiperidinil)-2-(3,4-dichlorfenil)-
butil]-benzamido raceninė forma arba enantiomerinė (+)
arba (-) forma, arba jo druskos su mineralinėmis ir
organinėmis rūgštimis.

10

9. (-)-N-Metil-N-[4-(4-fenil-4-acetilaminopiperidinil)-
2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-benzamidai ir jo druskos su
mineralinėmis ir organinėmis rūgštimis.

15

10. (+)-N-metil-N-[4-(4-fenil-4-acetilaminopiperidi-
nil)-2-(3,4-dichlorfenil)-butil]-benzamidai ir jo drus-
kos su mineralinėmis ir organinėmis rūgštimis.

20

11. Junginių pagal bet kuri iš 1-10 punktų gavimo
būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) laisvą aminą, kurio formulė

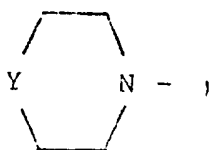
25



30

kurioje m, Ar' ir R yra pažymėti 1 punkte, o E yra O-ap-
sauginė grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, 2-tetrahidro-
piraniloksigrupė arba grupė

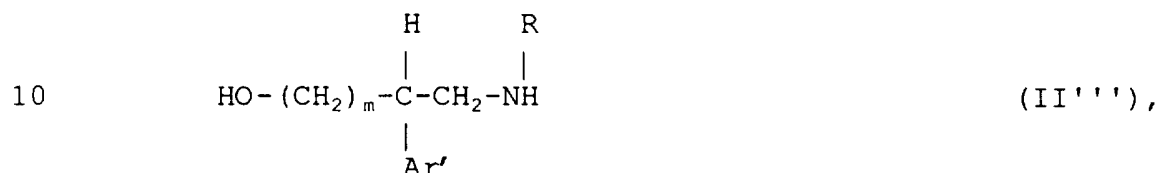
35



kurioje Y yra pažymėta 1 punkte, turint galvoje, kad
kai Y yra grupė $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}$, kurioje X yra hidroksilas,



5 tai tas hidroksilas gali būti apsaugotas,
arba amina, kurio formulė:



15 kurioje m, Ar' ir R yra pažymėti aukščiau, be to
(II''') formulės aminos yra optiškai švarus,

veikia

- funkciniu rūgšties dariniu, kurio formulė

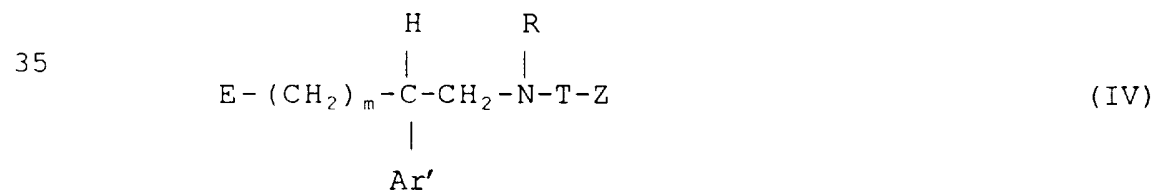


kurioje Z grupė yra pažymėta 1 punkte, norint gauti (1)
formulės junginį, kuriame T yra $-\text{CO}-$,

25 - arba izo(tio)cianatu, kurio formulė

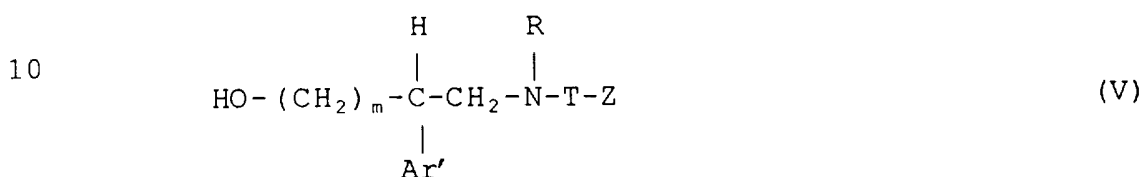


30 kurioje W ir Z yra pažymėti 1 punkte, norint gauti (1)
formulės junginį, kuriame T yra $-\text{C}(\text{W})-\text{NH}-$ ir gauna
junginį, kurio formulė:



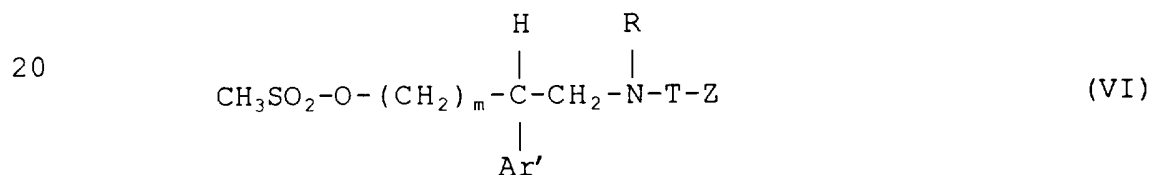
- b) po to, jei E yra tetrahidropiranioksi grupė, veikia rūgštimi ir atskelia tetrahidropiraniolo grupę, be to tiesiogiai pašalina (II) junginio apsauginę grupę ir gauna (II''') formulės junginį, o po to jį veikia (III) arba (III') formulės junginiu;

- c) gautą N-pakeistą alkanolaminą, kurio formulė:

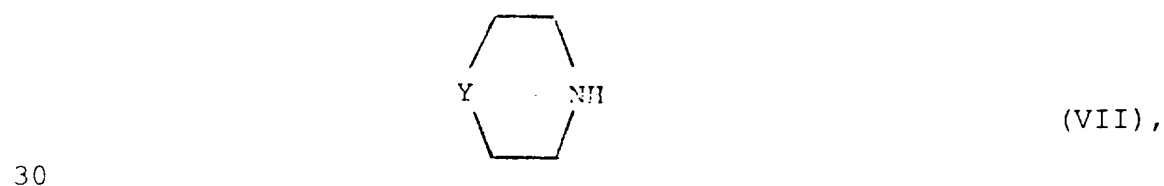


veikia metansulfonilchloridu,

- d) gautą mezilata, kurio formulė:



veikia antriniu aminu, kurio formulė:



kurioje Y grupė yra pažymėta 1 punkte; ir

- e) pašalinus apsauginę grupę nuo hidroksilo, pažymėto X, gauna produktą, kurį paverčia viena iš jo druskų.

12. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina (1) formulės junginiai pagal bet kuri iš 1-10 punktų ir bent vienas farmaciškai tinkamas užpildas.