

(19)



(10) **LT 3549 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3549**

(21) Paraiškos numeris: **IP604**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 02**

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

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 4742280, 1989 09 27**

(31,32,33) Prioritetas: **8803429, 1988 09 28, SE**

(72) Išradėjas:

Knut Olsson, SE

Lisbeth Abramo, SE

Torbjoern Lundstedt, SE

Curt Nordvi, SE

(73) Patento savininkas:

KABI PHARMACIA AB, Rapskatan 7, S-751 82 Uppsala, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

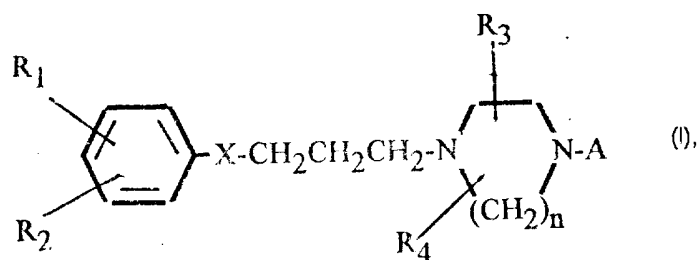
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Piridil- ir pirimidildariniai, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija

(57) Referatas:

Šis išradimas apima naujus junginius, kurių bendra formulė (I)



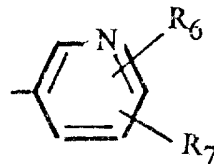
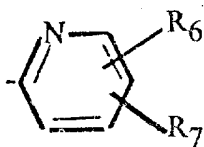
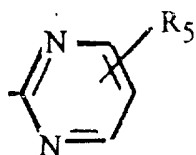
kurioje R_1 - halogenas arba vandenilis, ir R_2 - halogenas;

X - deguonis, siera arba metilenas;

R_3 ir R_4 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas;

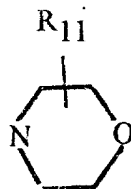
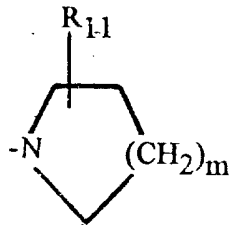
n yra 2 arba 3;

A pasirenkamas iš šių pirimidilo arba piridilo grupių:



kur R_5 gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba halogenas;

R_6 ir R_7 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, halogenas, žemesnysis alkilas, elektronodonorinės grupės, tokios kaip žemesnysis alkoksilas, hidroksilas, elektronoakceptorinės grupės, tokios kaip ciano, nitro, trifluormetilo, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, arba $\text{CO}\cdot\text{B}$, kur R_8 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas ir cikloalkilas; B pasirenkamas iš



kur m yra 1, 2, 3 arba 4; R_{11} gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas, ir jų farmakologiškai aktyvios druskos.

Naujieji junginiai naudingi gydant psichikos sutrikimus.

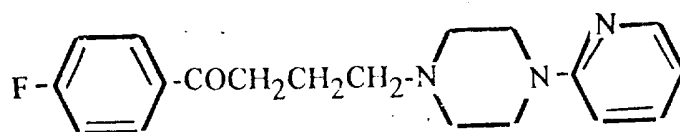
Išradimas skirtas naujiems piridilo ir pirimidilo dariniams, jų gavimo būdai ir panaudojimui psichikos sutrikimų gydymui.

- 5 Gydančios psichikos sutrikimus, yra labai reikalingi efektyvūs vaistiniai preparatai, kurie būtų efektyvesni ir turėtų mažiau pašalinių efektų, negu šiuo metu klinikoje naudojami vaistai. Šiuo metu naudojami psichotropiniai vaistai sukelia visokius kamuojančius ekstrapiramidinius judesių sutrikimus (pvz., aštrios distoninės reakcijos ir vėlyva diskinezė) ir nelabai pagerina negatyvius šizofrenijos simptomus (pvz., ribotas arba atbukęs emocinis jaudinimasis). Svarbiausias antidepresantų trūkumas yra tai, kad jie nepalengvina depresijos 30-40 % pacientų. Trankvilizatoriai arba anksiolitikai paprastai asocijuojasi su narkomanijos arba alkoholizmo savybėmis.

- 20 Medicininėje technikoje yra žinomi įvairūs farmakologiškai aktyvūs piridil- ir pirimidil- dariniai, veikiantys centrinę nervų sistemą. Charakteringas tokių darinių atstovas yra buspironas (Organisch-chemische Arzneimittel und Ihre Synonyma, Band II, Ed. Martin Negwer, Akademie-Verlag, Berlin, 1978, S. 4753). Šis vaistas medicininėje praktikoje yra naudojamas baimės, vidinio nerimo, įtemptos būsenos gydymui, tačiau kaip ir kiti antidepresantai, turi eilę trūkumų (Rote Liste .1991, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes des Pharmazeutischen Industrie, Ed. Cantor, Aulendorf/Wurttt, S. 70 212). Buspironas yra anksiolitikas. Manoma, kad anksiolitinis efektas yra tarpinė grandis, arba pasireiškia per poveikį 5 HT-receptorius.

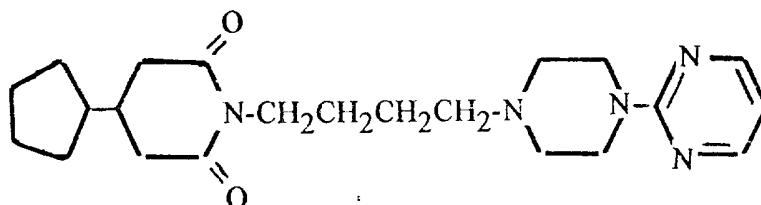
- 35 Kitas šios klasės junginys - azaperonas (butirofenono klasės neuroleptinis vaistas) yra sedatyvinis preparatas kiaulėms.

5



azaperonas

10



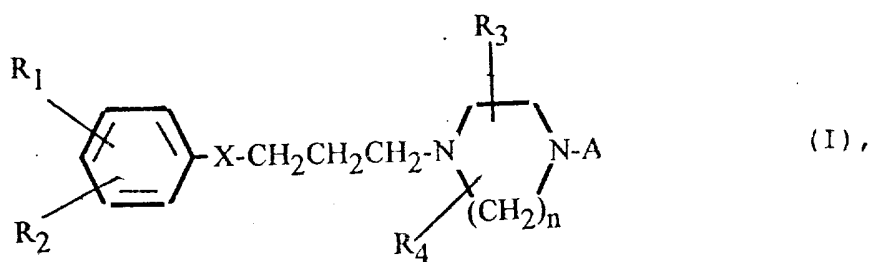
buspironas

15 Netikėtai rasta, kad piridil- ir pirimidilpiperaziniai, turintys piperazino žiedo 4-je padėtyje fenilbutilo arba fenoksipropilo grupes, pasižymi geresnėmis farmakologinėmis savybėmis, negu iki šiol šioje srityje naudojami junginiai.

20

Pagal šį išradimą siūlomi nauji junginiai, kurių bendra formulė (I):

25

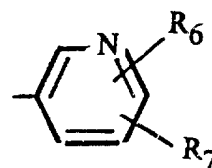
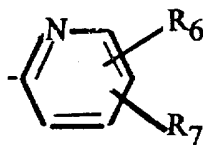
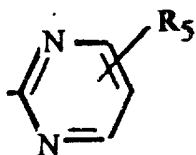


30

kur R_1 yra halogenas arba vandenilis, o R_2 yra halogenas; X yra deguonis, siera arba metilenas; R_3 ir R_4 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas; n yra 2 arba 3; A pasirenkama iš tokių pirimidilo arba piridilo grupių:

35

5

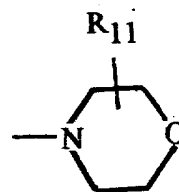
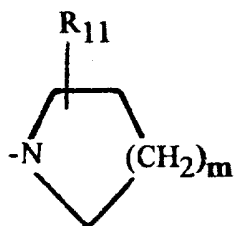


10

15

kuriose R_5 gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba halogenas; R_6 ir R_7 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, halogenas, žemesnysis alkilas, elektronodonorinės grupės, tokios kaip žemesnysis alkoksilas arba hidroksilas, elektronoakceptorinės grupės, tokios kaip ciano, nitro, trifluormetilo, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ arba CO-B , kur R_8 gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas; R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba cikloalkilas; B pasirenkamas iš grupės

20



25

kur m yra 1, 2, 3 arba 4. R_{11} gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas; ir jų farmakologiškai aktyvios druskos.

30

35

Aukščiau naudojamas terminas "žemesnysis alkilas" reiškia sočių linijinės arba šakotos grandinės angliavandenilių iš 1-5 anglies atomų liekanas; terminas "cikloalkilas" reiškia ciklinių angliavandenilių, turinčių 3-8 anglies atomus, liekanas; terminas "žemesnysis alkoksilas" reiškia linijinės arba šakotos grandinės, turinčios 1-5 anglies atomus, sočių angliavandenilių liekanas; terminas "halogenas" reiškia fluora, chlorą ir bromą.

Geriausia, kad R_1 būtų vandenilis, o R_2 - halogenas, geriausia fluoras.

5 Geriausia, kad R_3 ir R_4 būtų metilas arba vandenilis, ypač vandenilis.

Geriausia, kad R_5 būtų vandenilis, alkilas arba halogenas, ypač fluoras.

10 Geriausia, kad R_6 būtų vandenilis, alkilas, alkoksilas, amidas, nitrogrupė, karboksilas, trifluormetilas, halogenas, hidroksilas, ciano grupė arba amido grupė.

15 Junginiai, kuriuose A yra 2-pakeistas piridilas, yra ypatingai įdomūs, ir ypač junginiai, kurių 3-je padėtyje yra alkoksilo, hidroksilo, alkilo, amido, ciano grupės arba vandenilis.

20 I formulės junginiai pasižymi bazinėmis savybėmis, ir todėl juos galima paversti į terapiškai aktyvias adityvines druskas, veikiant neorganinėmis rūgštimis arba organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto, propano, glikolio, pieno, obuolių, oksalo, gintaro, fumaro, vyno, citrinos arba PAM-rūgštimi.

25 Atvirškčiai, druskos formą galima paversti į laisvą bazę, veikiant šarmais.

30 I formulės junginiai ir jų farmaciškai tinkamos druskos turi svarbias farmakologines savybes; jos yra naudingos, gydant psichikos sutrikimus, tokius kaip psichozės, depresija ir nerimo bei pavojaus jausmas. Juos galima taikyti ir gyvuliams nuo stresų bei neramumo gydyti. Šiame išradime aprašomi junginiai pasižymi
35 psichotropinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, jie yra giminingi 5 HT_2 ir D_2 receptoriams galvos smegenyse. Elgsenos bandymuose su modeliais jie parodo poveikį į

galūnes, t.y. turi stiprų efektą į tiriamąjį arba eksploratyvinį elgesį, pvz., laiptų fenomeno bandymuose.

- 5 Junginiai, kurie pasižymi jungtiniu 5 HT₂/D₂ giminin-gumu, pvz., klozapinas, turi antipsichozinį efektą su nedideliu ekstrapiramidinių pašalinių efektų laipsniu. Be to, buvo rasta, kad junginiai, kurie pasižymi giminin-gumu 5 HT₂ receptoriams, veikia depresijas, o
10 taip pat ir nerimo būseną.

- Terapiniams tikslams gali būti naudojama bet kurio iš aprašomų I formulės junginių efektyvus kiekis įprastu būdu ir įprasta vaistine forma, tokia kaip oraliniai
15 vaistų skyrimo būdai, panaudojant tirpalus, emulsijas, suspensijas, piliules, tabletes ir kapsules, kuriose gali būti farmaciškai tinkami nešėjai. Jie gali būti panaudojami ir parenteriniu būdu kaip sterilūs tirpalai. Taikant parenterinį veikliosios medžiagos pa-
20 skyrimo būdą, ekscipiento nešėju gali būti sterilus parenteriniam naudojimui tinkamas skystis, pvz., vanduo, arba parenteriniam naudojimui tinkamas aliejus, pvz., arachisų aliejus.

- 25 Nors efektyvūs yra labai nedideli šiame išradime siūlomų aktyvių medžiagų kiekiai, kada turima reikalo su nežymiu arba antraeilium gydymu arba gydant nedidelio kūno svorio subjektus, dozavimo vienetai paprastai yra nuo 2 mg ir daugiau, geriausia 10, 25 arba 50 mg, arba
30 daugiau, priklausomai nuo ligos stovio, paciento amžiaus ir svorio, bei atsakomosios reakcijos į naudojamą vaistą.

- Standartinė dozė gali būti nuo 0,1 iki 100 mg, geriausia nuo 10 iki 50 mg. Paros dozė gali svyruoti nuo
35 10 iki 200 mg. Aišku, kad tikslus dozavimas bei paros

dozės parenkamos, remiantis standartiniais medicinos principais, pagal gydytojo arba veterinamo nurodymus.

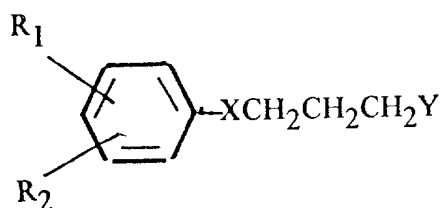
Gavimo būdai

5

Junginiai, kurių bendra formulė I, gali būti gauti įprastais būdais.

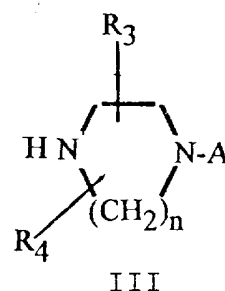
1 būdas

10



15

II



III

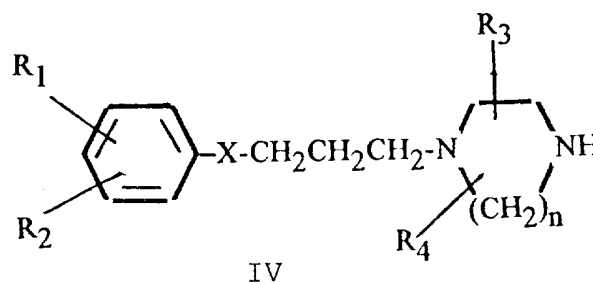
20

II formulės junginiai, kuriuose R_1 , R_2 ir X yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, o Y yra tinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas ir alkil- arba aril-sulfonato grupės, yra veikiami III formulės junginiais, kuriuose R_3 , R_4 , A ir n yra tokie, kaip nurodyta aukščiau. Reakciją galima atlikti, panaudojant standartines N-alkilavimo metodikas.

25

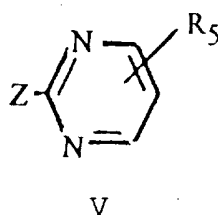
2 būdas

30

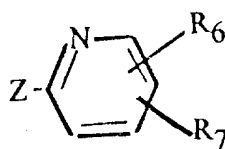


IV

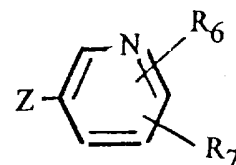
35



V



VI



VII

IV formulės junginiai, kuriuose R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X ir n yra tokie kaip nurodyta aukščiau, veikiami V, VI arba VII formulės junginiais, kuriuose R_5 , R_6 ir R_7 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, o Z yra atskylanti grupė, pvz., halogenas.

Pavyzdžiai

Žemiau duodami pavyzdžiai yra skirti iliustracijai, jie neriboja išradimo apimtį, nors minimi junginiai yra ypatingai įdomūs aukščiau aprašytam tikslui pasiekti. Šie junginiai turi kodinius numerius, a:b, kur a reiškia pavyzdžio, kuriame aprašomas minimo junginio gavimas, numerį, o b - minimo junginio, gaunamo pagal duotą pavyzdį, eilės numerį. Pvz., junginys 1:2 reiškia antrą numerį, gaunamą pagal pirmą pavyzdį.

Junginių struktūra patvirtinta BMR ir masių spektrais, bei elementine analize. Duotos lydymosi temperatūros yra nekoreguotos.

1 pavyzdys

4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(2-piridil)piperazino fumaratas

6,0 g (0,0323 molio) 4-(p-fluorfenil)butilchlorido, 5,3 g (0,0323 molio) piridilpiperazino, 5,2 g natrio karbonato, 0,1 g jodo ir 25 ml ksilolo mišinys kaitinamas 150°C temperatūroje (alyvos vonios temperatūra) 20 valandų. Reakcijos mišinys atšaldomas iki apytikriai 100°C, pridedama 50 ml tolueno ir filtruojama. Į filtratą pridedama 25 ml eterio. Organinis tirpalas plaukamas vandeniu (3x25 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (25 ml). Nugarinus tirpiklius, gaunama neišvalyta bazė. Ji kristalinama iš cikloheksano. Lyd. temp. 57-58°C.

Gauta laisva bazė tirpinama etanolio/eterio mišinyje, pridedamas fumaro rūgštis, ištirpintos etanolyje, perteklius ir iškrenta fumaratas. Perkristalinus jį iš etanolio, gauta 4,8 g norimo junginio (1:1). Lyd. temp. 160-161°C.

2 pavyzdys

4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(2-(3-karbamilpiridil)piperazino dichlorhidratas

5,9 g (0,025 molio) 1-(4-(p-fluorfenil)butil)piperazino, 3,9 g (0,025 molio) 2-chlornikotino rūgštis amido, 3,1 g natrio karbonato ir 20 ml tolueno kaitinama su grižtamu šaldytuvu 20 valandų. Atšaldoma, ir susidaręs kietas mišinys tirpinamas etilacetate ir vandenyje. Tolueno etilacetato sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas natrio sulfatu.

Išgarinus tirpiklius, gaunama nevalyta laisva bazė. Ji perkristalinama iš tolueno. Laisvos bazės lyd. temp. 135-136°C.

5 g laisvos bazės tirpinama etanolyje ir druskos rūgštis tirpalo etanolyje pertekliumi nusodinamas dichlorhidratas, kurį perkristalinus gauta 3,0 g norimo junginio (2:1). Lyd. temp. 210-213°C.

Panaudojant panašią metodiką, iš atitinkamų pradinių medžiagų gaunami šie junginiai (išskirti ir išvalyti ekspres-chromatografijos metodu švarių bazių arba atitinkamų druskų pavidalu):

2:2 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(6-chlor-2-piridil)piperazino chlorhidratas, lyd. temp. 185-186°C.

- 2:3 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(2-pirimidil)piperazino chlorhidrato pusiauhidratas, lyd. temp. 208-210°C.
- 2:4 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(2-pirimidil)piperazino dichlorhidratas, lyd. temp. 240-242°C.
- 2:6 4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(2-pirimidil)piperazino chlorhidratas, lyd. temp. 197-198°C.
- 2:7 4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(2-piridil)piperazino fumaratas, lyd. temp. 160-161°C.
- 2:8 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(3-nitro-2-piridil)piperazino chlorhidratas, lyd. temp. 182-183°C.
- 2:9 4-(4-(fluorfenil)butil)-1-(6-chlor-2-piridil)piperazino chlorhidratas, lyd. temp. 150-151°C.
- 2:10 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(6-metoksi-2-piridil)piperazino fumaratas, lyd. temp. 185-186°C.
- 2:11 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(3-karbamil-2-piridil)-(1,4-diazacikloheptano) oksalatas, lyd. temp. 148-150°C (bazė, lyd. temp. 140-141° C).
- 2:12 4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(3-etoksi-2-piridil)piperazino dichlorhidrato pusiau-izopropanolpusiauhidratas, lyd. temp. 168-169°C.
- 2:13 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(3-karbamil-2-piridil)-2,5-transdimetilpiperazino 1,5-fumaratas, lyd. temp. 172-173o C (bazė, lyd. temp. 115-116°C).
- 2:14 4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(6-metil-2-piridil)piperazino fumaratas, lyd. temp. 172-173°C.
- 2:15 4-(3-(3,4-difluorfenoksi)propil)-1-(6-metil-2-piridil)-piperazino dichlorhidratas, lyd. temp. 230°C (skyla).
- 2:16 4-(3-(3,4-difluorfenoksi)propil)-1-(3-(N-metilkarbamil)-2-piridil)piperazino 1,5-chlorhidratas, lyd. temp. 210-213°C.

- 2:17 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(3-hidroksi-2-piridil)piperazino dichlorhidratas, lyd. temp. 240°C (bazė, lyd. temp. 105°C).
- 2:18 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(3-trifluormetil-6-chlor-2-piridil)piperazino chlorhidratas, lyd. temp. 190°C.
- 2:19 4-(3-(p-fluortiofenoksi)propil)-1-(3-karbamil-2-piridil)-piperazino dichlorhidratas, lyd. temp. 205°C.
- 2:20 4-(3-(p-fluortiofenoksi)propil)-1-(2-piridil)piperazino dichlorhidratas, lyd. temp. 150°C.
- 2:21 4-(3-(p-fluorfenoksi)propil)-1-(5-morfolinokarbonil-2-piridil)piperazinas.
- 2:22 4-(4-(p-fluorfenil)butil)-1-(3-piperidinokarbonil-2-piridil)piperazinas.

3 pavyzdys

Giminingumas 5-HT₂ receptoriams

5

Surišimo analizė atlikta pagal Leysen et al., Mat. Pharmacol. 21, 301-314 (1982) aprašytą metodiką, ligandų panaudojant ³H-ketanseriną.

10 1 lentelė

<u>Junginys</u>	<u>K_i (nM)</u>
2:9	7.
2:10	11
2:19	7

15 1 lentelėje išvardinti junginiai duodami ne dėl šio išradimo apribojimo, bet I formulės junginių naudingo farmakologinio aktyvumo iliustracijai.

4 pavyzdys

- 5 Žemiau duodamos preparatų vaistinės formos yra tipiškos visiems šio išradimo farmakologiškai aktyviems junginiams.

Tinkamos kapsulių vaistinės formos pavyzdys:

	<u>Kapsulei, mg</u>
Veikliosios medžiagos druska	10
Laktozė	250
Krakmolas	120
<u>Magnio stearatas</u>	<u>5</u>
Viso:	385

- 10 Jeigu veikliosios medžiagos kiekis turi būti didesnis, laktozės kiekį galima sumažinti.

Tinkamos tablečių vaistinės formos pavyzdys:

	<u>Tabletei, mg</u>
Veikliosios medžiagos druska	10
Bulvių krakmolas	90
Koloidinis silicio dioksidas	10
Talkas	20
Magnio stearatas	2
<u>5 % vandeninis želatinos tirpalas</u>	<u>25</u>
Viso:	157

15

Tirpalai parenteriniam naudojimui, skirti injekcijoms, gali būti gaminami iš tirpios vandenyje aktyvios medžiagos farmaciškai tinkamos druskos ir gali turėti geriausia nuo 0,5 iki 5 svorio %. Šiuose tirpaluose

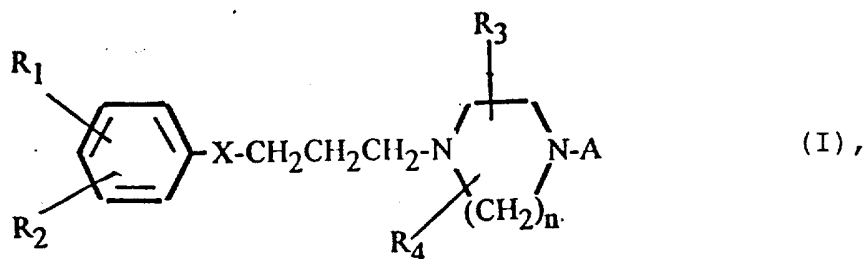
taip pat gali būti stabilizatoriai ir/arba buferuojantys priedai. Tirpalas gali būti išdalintas į reikiamo dozavimui tūrio ampules.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji junginiai, kurių formulė (I)

5

10



kurioje R_1 yra halogenas arba vandenilis, ir

15

R_2 yra halogenas;

X yra deguonis, siera arba metilenas;

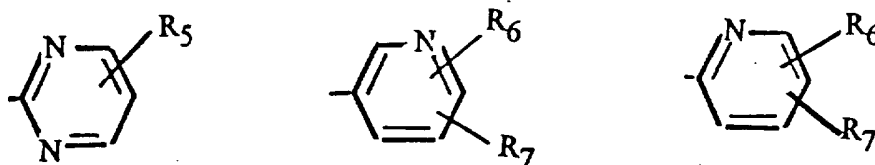
R_3 ir R_4 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas;

n yra 2 arba 3;

20

A pasirenkamas iš šių pirimidilo arba piridilo grupių:

25



30

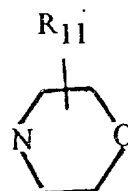
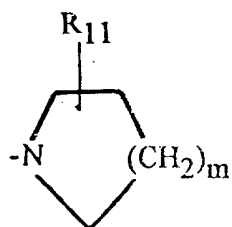
kur R_5 gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba halogenas;

35

R_6 ir R_7 yra vienodi arba skirtingi, ir gali būti vandenilis, halogenas, žemesnysis alkilas, elektrodorinės grupės, tokios kaip alkoksilas, hidroksilas, elektronoakceptorinės grupės, tokios kaip ciano, nitro, trifluormetilo, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ arba CO-B , kur R_8 yra

vandenilis arba žemesnysis alkilas; R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba cikloalkilas; B pasirenkamas iš:

5



10

kur m yra 1, 2, 3 arba 4;

R_{11} gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas;

ir jų farmakologiškai tinkamos druskos.

15

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_1 yra vandenilis, o R_2 yra halogenas, geriausia fluoras.

20

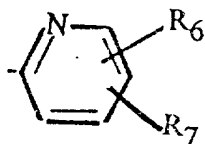
3. Junginiai pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose $n = 2$.

25

4. Junginiai pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_3 ir R_4 yra vandenilis arba metilas, geriausia vandenilis.

5. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktus, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose A yra

30



35

6. Junginiai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_6 yra vandenilis, alkilas, trifluormetilas,

alkoksilas, amidas, hidroksilas, nitro arba ciano grupės, ir R_7 yra vandenilis, alkilas, alkoksilas, hidroksilas, nitrogrupė, halogenas, karboksilo, ciano arba amido grupės.

5

7. Junginiai pagal bet kuri iš 1-6 punkto, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose X yra deguonis arba metilenas.

10

8. Junginiai pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_6 yra vandenilis, alkilas arba trifluormetilas, ir R_7 yra alkoksilas, vandenilis, karboksilas, nitrogrupė, halogenas, ciano arba amido grupės, ir R_7 yra 3-je padėtyje.

15

9. Junginiai pagal bet kuri iš 1-8 punkto, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose X yra deguonis.

20

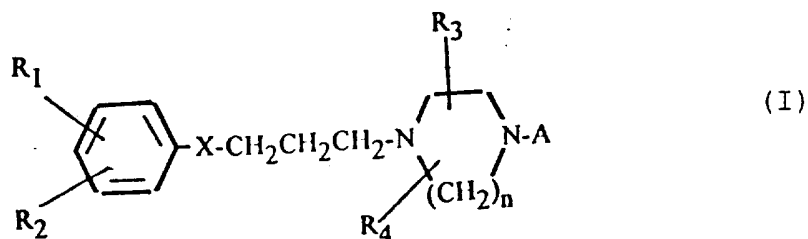
10. Junginiai pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_6 yra vandenilis, ir R_7 yra vandenilis, ciano, nitro grupės, alkoksilas, alkilas, hidroksilas arba amido grupė.

25

11. Junginiai pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_7 yra hidroksilas, vandenilis, metilas, ciano grupė arba metoksi grupė.

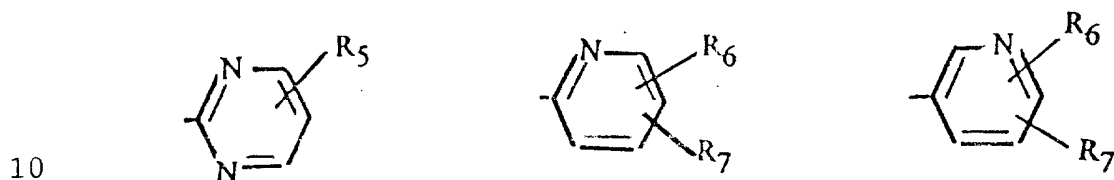
12. Junginių, kurių bendra formulė (I),

30



35

gavimo būdas, kur R_1 yra vandenilis arba halogenas, ir R_2 yra halogenas; R_3 ir R_4 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas; n yra 2 arba 3; A yra pasirinktas iš tokių pirimidilo arba piridilo grupių:

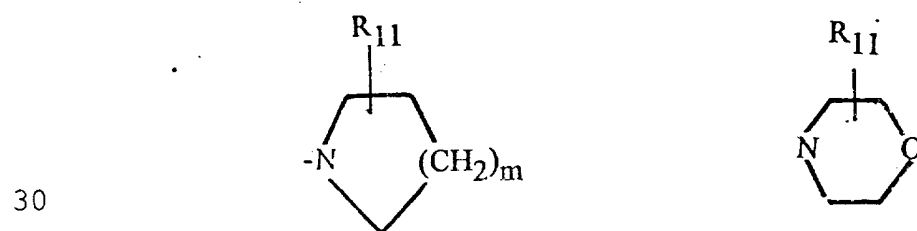


kur R_5 gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas arba halogenas;

15

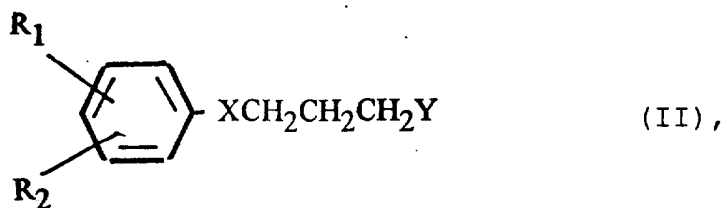
R_6 ir R_7 yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, halogenas, žemesnysis alkilas, elektronodonorinės grupės, tokios kaip žemesnysis alkoksilas arba hidroksilas; elektronoakceptorinės grupės, tokios kaip ciano, nitro, trifluormetilo, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ arba CO-B ; kur R_8 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir gali būti vandenilis, žemesnysis alkilas ir cikloalkilas; B pasirinkamas iš:

25

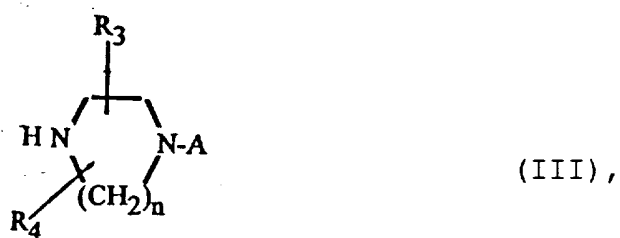


kur m yra 1, 2, 3 arba 4,

35 R_{11} gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas, ir jų farmakologiškai aktyvios druskos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginius, kurių bendra formulė (II)

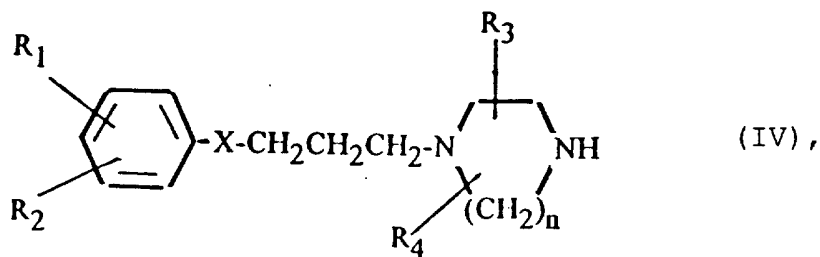


10 kurioje R_1 ir R_2 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, ir Y yra atskylanti grupė, veikia junginiais, kurių bendra formulė (III)



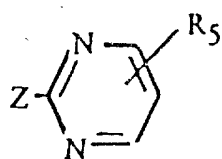
20 kur R_3 , R_4 , n ir A yra tokie, kaip aprašyta aukščiau;

arba junginius, kurių bendra formulė (IV)

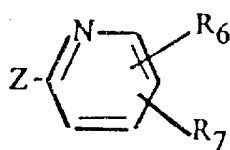


35 kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir n yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, veikia junginiais, kurių formulės (V), (VI) ir (VII)

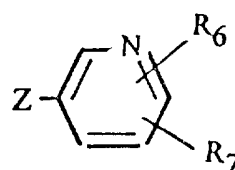
5



V



VI



VII

10 kur R_5 , R_6 ir R_7 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, o Z yra atskylanti grupė.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad joje kaip veiklioji medžiaga yra vienas arba
15 daugiau I formulės junginių, geriausia su farmaciškai
tinkamu nešikliu ir, jeigu reikia, kitais farmako-
logiškai aktyviais priedais.

20