

(19)



(10) **LT 3708 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3708**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 307/77**

(21) Paraiškos numeris: **IP846**

C07D 311/00

A61K 31/34

A61K 31/35

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **SU 4894778, 1991 03 05**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9005014, 1990 03 06, GB**

(72) Išradėjas:

Georges Henri Paul van Daele, BE

Jean-Paul Rene Marie Andre Bosmans, BE

Michel Anna Jozef de Cleyn, BE

(73) Patent savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,

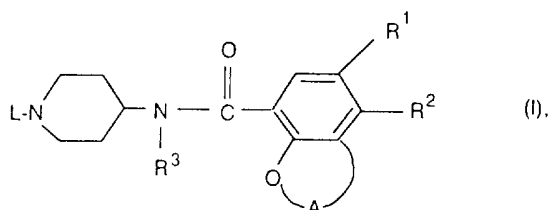
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-(4-piperidinil) (dihidrobenzofuran arba dihidro-2H-benzopiran)karboksamido dariniai, jų gavimo būdai ir farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

Piperidino dariniai, kurių formulė (I)



kurioje A yra radikalas, kurio formulė:

- CH₂ - CH₂- (a-1),
- CH₂ - CH₂ - CH₂ - (a-2), arba
- CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - (a-3),

kuriame vienas arba du vandenilio atomai (a-1) - (a-3) radikaluose gali būti pakeisti C₁₋₆ alkilo radikalų;

R¹ yra vandenilis arba halogenas;

R² yra vandenilis, aminas, mono- arba di(C₁₋₆ alkil)aminas arba C₁₋₆ alkilkarbonilaminas;

R³ yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas;

L yra C₁₋₆ cikloalkilas, C₅₋₆ cikloalkanonas, C₃₋₆ alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu, arba L yra radikalas, kurio formulė:

- Alk - R⁴ (b-1),
- Alk - X - R⁵ (b-2),
- Alk - Y - (=O) - R⁷ (b-3) arba
- Alk - Y - C(=O) - NR⁹R¹⁰ (b-4).

Šie junginiai, jų N - oksidai, druskos ir stereoizomerai stimuliuoja skrandžio-žarnyno sistemą. Išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, kuriose kaip aktyvus ingredientas yra šie junginiai ir minėtų junginių gavimo būdas.

Šis išradimas skirtas naujiems N-(piperidinil)(dihidrobzofuran arba dihidrobzopiran)karboksamido dariniams, pasižymintiems stimuliuojančiu poveikiu skrandžio-žarnyno sistemai, taip pat išradimas skirtas nurodytų junginių gavimo būdui ir farmacinėms kompozicijoms jų pagrindu.

Yra žinomi pakeisto (3-hidroksi-4-piperidinil)benzamido dariniai, kaip skrandžio-žarnyno sistemos stimulatoriai, aprašyti EP-A-0 076 530, EP-A-0 299 566 ir EP-A-0 309 043.

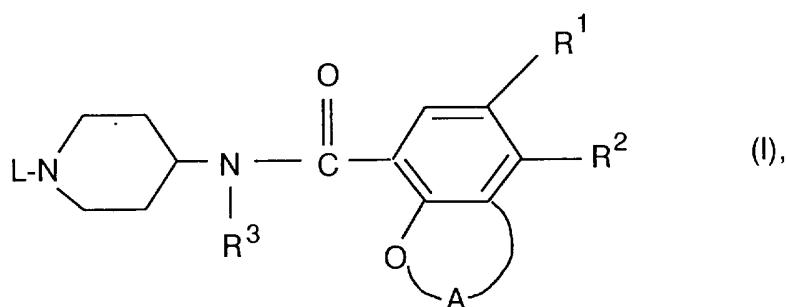
Taip pat žinomi EP-A-0 307 172, EP-A-0 124 783, DE-3 702 005, EP-A-0147 044, EP-A-0 234 872 ir US-4 772 459 aprašyti benzofurano, benzopirano ir benzoksipino karboksamido dariniai, kuriuose azoto atomas gali būti pakeistas alkilamino grupe arba mono- arba bicikliniu heterožiedu alkilo grandinėje (EP-A-0 234 872, US-4772459). Šie junginiai taikomi kaip priemonė prieš vėmimą, psichotropinės arba neuroleptinės medžiagos.

WO-A-84 03 281 aprašomi N-azabicikloalkilbenzamidai ir -anilidai, kaip dopamino antagonistai, žeminantys kraujo spaudimą arba malšinantys skausmą.

WO-A-88 01 866 aprašomi N-heterociklilbenzoheterocikliniai amidai, kaip priemonė prieš vėmimą, sukeltą vėžinių susirgimų chemioterapijos.

Šio išradimo N-(4-piperidinil)(dihidrobzofuran arba dihidro-2H-benzopiran)karboksamido dariniai struktūriškai ir farmakologinėmis savybėmis skiriasi nuo minėtų tuo, kad jie aktyviai stimuliuoja skrandžio-žarnyno sistemą.

Šis išradimas skirtas naujiems benzamido dariniams, kurių formulė (I)



jų N-oksidų, druskų ir stereocheminių izomerų formoms, kurioje

A yra radikalas, kurio formulė:

-CH₂-CH₂- (a-1),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-2), arba

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

kurioje vienas arba du vandenilio atomai (a-1), (a-2), (a-3) radikaluose gali būti pakeisti C₁₋₆ alkilo radikalų;

R¹ yra vandenilis arba halogenas;

R² yra vandenilis, aminas, mono- arba di(C₁₋₆alkil)aminas arba C₁₋₆alkilkarbonilaminas;

R³ yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas,

L yra C₃₋₆ cikloalkilas, C₅₋₆ cikloalkanonas, C₃₋₆ alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu arba L būti radikalas, kurio formulė:

-Alk-R⁴ (b-1),

-Alk-X-R⁵ (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R⁷ (b-3), arba

-Alk-Y-C(=O)-NR⁹R¹⁰ (b-4),

kurioje kiekvienas Alk yra C₁₋₆ alkandiilas;

R⁴ yra vandenilis, cianas, C₁₋₆alkilsulfonilaminas, C₃₋₆cikloalkilas, C₅₋₆cikloalkanonas, arilas di(aril)metilas arba Het;

R⁵ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, hidroksi C₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas arba Het;

X yra O, S, SO₂ arba NR⁶, kur R⁶ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas arba arilas;

R⁷ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas, aril C₁₋₆alkilas, di(aril)metilas, C₁₋₆alkiloksi arba hidroksilas;

Y yra NR⁸ arba jungtis, kur R⁸ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas arba arilas;

R⁹ ir R¹⁰ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas arba aril C₁₋₆alkilas arba R⁹ ir R¹⁰, prijungti prie azoto atomo, turinčio R⁹ ir R¹⁰, gali sudaryti pirolidinilo arba piperidinilo žiedą, be to, abu pasirinktinai būdami pakeisti C₁₋₆alkilu, aminu arba mono- arba di(C₁₋₆alkil) aminu, arba minėti R⁹ ir R¹⁰, prijungti prie azoto atomo, turinčio R⁹ ir R¹⁰, gali sudaryti piperazinilo arba 4-morfolinilo radiklą, be to, abu pasirinktinai būdami pakeisti C₁₋₆alkilu;

kiekvienas arilas gali būti nepakeistu fenilu arba pakeistu fenilu su 1, 2 arba 3 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksilo, aminosulfonilo, C₁₋₆alkilkarbonilo, nitro, fluormetilo, amino arba aminokarbonilo;

o kiekvienas Het yra penkia- arba šešia-naris heterociklinis žiedas, turintis 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros ir azoto su sąlyga, kad nebūtų daugiau kaip du deguonies ir/arba sieros atomai. Nurodytas penkia- arba šešianaris žiedas gali būti kondensuotas su penkia- arba šešianariu karbocikliniu arba heterocikliniu žiedu, turinčiu taip pat 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros arba azoto, su sąlyga, jei pastarasis žiedas neturi daugiau kaip 2 deguonies ir/arba sieros atomus ir kad bendra heteroatomų suma biciklinėje sistemoje yra mažesnė 6 atomų; kai Het yra monociklinė sistema, tai jis gali turėti iki 4-ių pakaitų, kai Het yra biciklas, tai jis gali turėti iki 6-ių pakaitų, kurie pasirinkti iš grupės, apimančios halogeną, hidroksilą, cianą, trifluormetilą, C₁₋₆alkilą, arilC₁₋₆alkilą, arilą, C₁₋₆alkiloksilą, C₁₋₆alkiloksi C₁₋₆alkilą, hidroksi C₁₋₆alkilą, C₁₋₆alkiltio, merkaptio, nitro, amino, mono- arba di(C₁₋₆alkil)amino, arilC₁₋₆alkilamino, aminokarbonilo, mono- ir di(C₁₋₆alkil) aminokarbonilo, aril C₁₋₆ alkoksikarbonilo, bivalentinio radikalo =O ir =S; su sąlyga, jei R⁵ yra Het, tai Het prisijungia prie X per anglies atomą.

Halo yra fluoras, chloras, bromas ir jodas, kaip pažymėta aukščiau; C_{1-6} alkilas yra tiesios arba šakotos grandinės sotaus angliavandenilio radikalas, turintis 1-6 anglies atomus, pavyzdžiui, metilo, etilo, propilo, butilo, heksilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo ir panašius; C_{3-6} cikloalkilas yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir cikloheksilas; C_{5-6} cikloalkanonas yra ciklopentanonas ir cikloheksanonas; C_{3-6} alkenilas yra tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilio radikalas, turintis vieną dvigubą jungtį ir 3-6 anglies atomus, tokius kaip pvz. 2-propenilas, 3-butenilas, 2-butenilas, 2-pentenilas, 3-pentenilas, 3-metil-2-butenilas ir panašius; ir kai C_{3-6} alkenilu pakeičiamas heteroatomas, tai C_{3-6} alkenilo anglies atomas, prisijungęs prie heteroatomo tampa sotas; C_{1-6} alkandiilas yra bivalentis tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilio radikalas, turintis 1-6 anglies atomus, pavyzdžiui, 1,2-etandiilas, 1,3-propandiilas, 1,4-butandiilas, 1,5-pentandiilas, 1,6-heksandiilas ir jų šakoti izomerai.

Čia pateikiamos terapiškai efektyvios netoksiškos druskos, kurias gali sudaryti (I) formulės junginiai. Jas galima gauti tradiciniu būdu, veikiant bazės formas atitinkamomis neorganinėmis rūgštimis (druskos, bromo vandenilio, sieros, azoto, fosforo ir panašiomis) arba organinėmis rūgštimis (acto, propano, 2-hidroksipropano, hidroksiacto, 2-oksopropano, etandikarboksi, propandikarboksi, butandikarboksi, (Z)-2-butendikarboksi, (E)-2-butendikarboksi, 2-hidroksibutandikarboksi, 2,3-dihidroksibutandikarboksi, 2-hidroksi-1,2,3-propan-trikarboksi, metansulfurūgštis, benzensulfurūgštis, etansulfurūgštis, 4-metil-benzensulfurūgštis, cikloheksansulfamino, 2-hidroksibenzoinės, 4-amino-2-hidroksibenzoinės) ir kitomis. Atvirkščiai, veikiant šarmais druskos formą, galima gauti laisvos bazės formą.

(I) formulės junginius, kuriuose yra rūgščių protonų, taip pat galima paversti terapiškai aktyviomis netoksiškomis metalų druskomis arba aminorūgščių turinčiomis druskomis, veikiant organinėmis arba neorganinėmis bazėmis.

Adityvių druskų terminas apima hidratų ir solvatus, kuriuos gali sudaryti (I) formulės junginiai. Tokiais pavyzdžiais gali būti, pavyzdžiui, hidratai, alkoholiatai ir pan.

Kaip paminėta aukščiau, R^7 gali būti hidroksilu ir tuo atveju Y (b-3) radikale yra jungtis.

(I) formulės junginių N-oksidai - tai tokie (I) formulės junginiai, kur vienas arba keli azoto atomai oksiduojami iki N-oksidų, o ypačiai tie N-oksidai, kuriuose N-oksiduojamas piperidino azotas.

(I) formulės junginiai, kur R^4 ir R^5 yra Het, pastarasis gali būti dalinai arba pilnai sotus arba nesotus. Kai (I) formulėje dalinai sotus arba nesotus Het pakeičiamas hidroksilu arba aminu, tai gali egzistuoti ir jų tautomerinės formos. Jos taip pat įeina į išradimo apimtį.

Het gali būti:

1) pasirinktinai pakeistas 5- arba 6-naris heterociklas, turintis 1,2,3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros ir azoto, su sąlyga, kad nėra daugiau 2-jų deguonies ir/arba sieros atomų; arba

2) pasirinktinai pakeistas 5- arba 6-naris heterociklas, turintis 1,2 arba 3 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros arba azoto, kondensuotas su pasirinktinai pakeistu 5- arba 6-nariu žiedu per 2 anglies atomus arba vieną anglies atomą ir vieną azoto atomą, kondensuotame žiede turėtų tik anglies atomus; arba

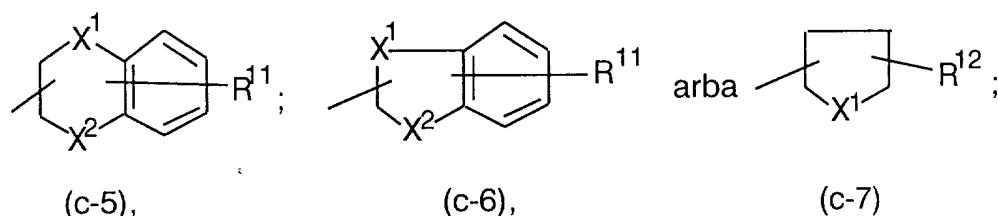
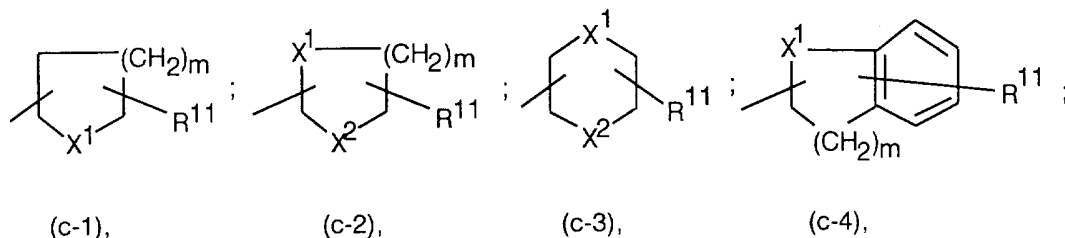
3) pasirinktinai pakeistas 5- arba 6-naris heterociklas, turintis 1,2 arba 3 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros arba azoto, kondensuotas su pasirinktinai pakeistu 5- arba 6-nariu heterociklu per 2 anglies atomus arba 1 anglies atomą ir 1 azoto atomą, turėtų kondensuotame žiede 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros arba azoto;

kur Het, būdama monociklinė žiedo sistema, gali būti pasirinktinai pakeista iki 4-ių pakaitų; ir kur Het yra biciklinė žiedo sistema, gali būti pasirinktinai pakeista iki 6-pakaitų (pakaitai pažymėti aukščiau).

Het pogrupis ypatingas tuo, kad jo sudėtyje yra ciklinis eteris arba tioeterio žiedas, turintis vieną arba du deguonies atomus ir/arba sieros atomus, su sąlyga, kad esant dviem deguonies ir/arba sieros atomams, jie neužima gretimų žiedo pozicijų. Ciklinis eteris arba tioeterio žiedas gali būti kondensuotas su 5- arba 6- nariu karbocikliniu žiedu. Ciklinis eteris arba tioeterio žiedas gali būti

pakeistas vienu arba daugiau C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkilu arba hidroksi C_{1-6} alkilu. Šios Het pogrupio liekanos pažymėtos kaip Het¹.

Tipiški R^4 cikliniai eteriai ir tioeteriai, žymimi Het šio išradimo junginiuose R^4 radikalų, gali būti išreiškiami sekančiomis formulėmis:



kuriuose kiekvienas X^1 ir X^2 nepriklausomai yra O arba S;

m yra 1 arba 2;

kiekvienas R^{11} yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkiloksi C_{1-4} alkilas arba hidroksi C_{1-4} alkilas ir

R^{12} yra vandenilis, halogenas arba C_{1-4} alkilas.

Kiti cikliniai eteriai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš 1,3-dioksolanilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; 1,3-dioksanilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; tetrahidrofuranilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; tetrahidropiranilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; 2,3-dihidro-1,4-benzodioksinilo; 2,3-dihidrobenzofurano ir 3,4-dihidro-1-(2H)-benzopiranilo, geriau tetrahidropiranilo.

Kitas geresnis Het pogrupis apima heterociklinius žiedus, kurie pasirinkti iš grupių, susidedančių iš pirolidinilo; piperidinilo; piridinilo, pasirinktinai pakeisto 1 arba 2 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano, C_{1-6} alkilo, trifluormetilo, C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonilo, mono- ir

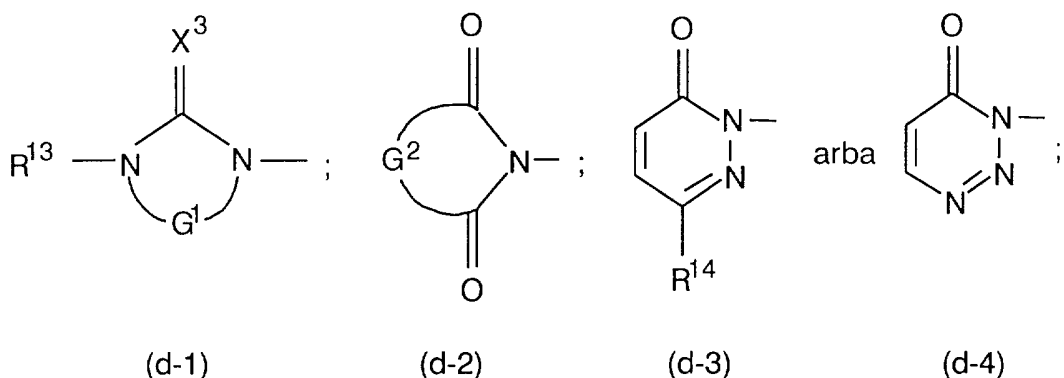
di(C₁₋₆alkil)aminokarbonilo, amino, mono- ir di(C₁₋₆alkil)amino ir C₁₋₆alkiloksikarbonilo; pirimidinilo, pasirinktinai pakeisto 1 arba 2 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksi, amino ir mono- ir di(C₁₋₆alkil)amino; piridazinilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu arba halogenu; pirazinilo, galimai pakeisto 1 arba 2 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksi, amino, mono- ir di(C₁₋₆alkil)amino ir C₁₋₆alkiloksikarbonilo; pirolilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; pirazolilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; imidazolilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; triazolilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; chinolinilo, pasirinktinai pakeisto dviem pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksi, amino, mono- ir di(C₁₋₆alkil) amino ir trifluormetilo; izochinolinilo, pasirinktinai pakeisto 2 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkoksi, amino, mono- ir di(C₁₋₆alkil)amino ir trifluormetilo; chinoksalinilo, pasirinktinai pakeisto dviem pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš C₁₋₆alkilo, hidroksilo, halogeno, ciano ir C₁₋₆alkiloksi; chinazolinilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; benzimidazolinilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; imidolilo, pasirinktinai pakeisto C₁₋₆alkilu; 5,6,7,8-tetrahydrochinolilo, galimai pakeisto dviem pakaitais, kiekvienas nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, ciano, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksi, amino, mono- ir di(C₁₋₆alkil) amino ir trifluormetilo; 5,6,7,8-tetrahydrochinoksalinilo, galimai pakeisto dviem pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš C₁₋₆alkilo, hidroksilo, halogeno, ciano ir C₁₋₆alkoksi; tiazolilo, galimai pakeisto C₁₋₆alkilu; oksazolilo, galimai pakeisto C₁₋₆alkilu; benzoksazolilo, galimai pakeisto C₁₋₆alkilu; benzotiazolilo, galimai pakeisto C₁₋₆alkilu. Šis Het radikalų pogrupis pažymėtas Het².

Dar kiti šio pogrupio heterociklai apima, pavyzdžiui, piperidinilą, piridinilą, galimai pakeistą dviem pakaitais, pasirinktais iš C₁₋₄alkilo, ciano, halogeno ir trifluormetilo; pirazinilą, galimai pakeistą cianu, halogenu, C₁₋₄alkiloksikarbonilu ir C₁₋₄alkilu; ir piridazinilą, pasirinktinai pakeistą halogenu.

Kitas geresnis Het pogrupis apima galimai pakeistus 5- arba 6- narius ciklinius amidus, turinčius 1,2 arba 3 azoto atomus.

Tas 5- arba 6- naris heterociklas gali būti pasirinktinai kondensuotas su 5- arba 6-nariu karboksilu arba heterociklu, turinčiu vieną arba 2 azoto atomus arba vieną sieros arba deguonies atomą. Šis Het pogrupis pažymėtas Het³.

Tipiniai monocikliniai amidai, pažymėti R⁴ ir R⁵, esantys šio išradimo junginių Het sudėtyje, gali būti žymimi tokiomis formulėmis:



kurioje X³ yra O arba S;

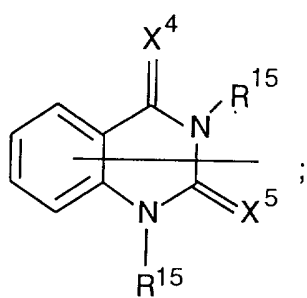
R¹³ yra vandenilis, C₁₋₆ alkilas arba aril C₁₋₆ alkilas;

R¹⁴ yra vandenilis, halogenas, C₁₋₆ alkilas arba arilas;

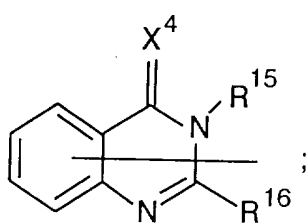
G¹ yra -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=N-, -C(=O)-CH₂- arba -CH₂-CH₂-CH₂-, kur vienas arba du vandenilio atomai, kiekvienas nepriklausomai, gali būti pakeistas C₁₋₆alkilu; ir

G² yra -CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R¹³)- arba -CH₂-CH₂-CH₂-, kur vienas arba du vandenilio atomai, kiekvienas nepriklausomai, gali būti pakeistas C₁₋₆alkilu.

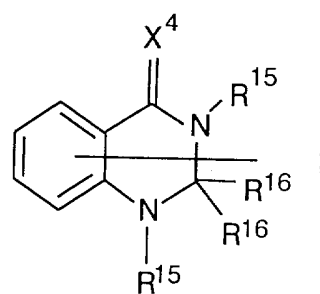
Tipiniai bicikliniai amidai, pažymėti R⁴ ir R⁵, esantys Het sudėtyje gali būti pažymėti sekančiomis formulėmis:



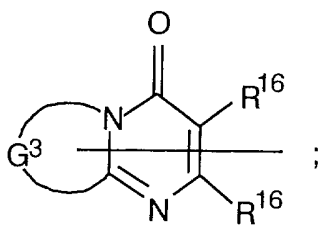
(d-5)



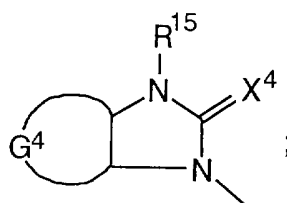
(d-6)



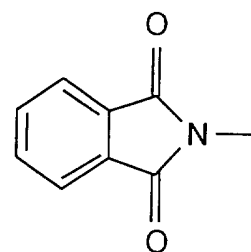
(d-7)



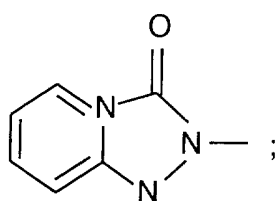
(d-8)



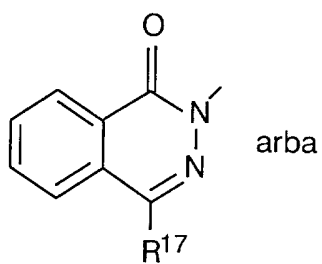
(d-9)



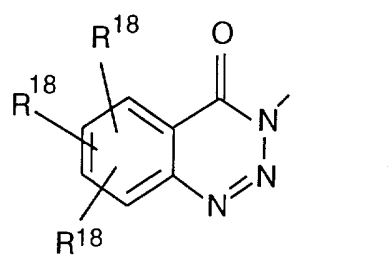
(d-10)



(d-11)



(d-12)



(d-13)

kuriose X^4 ir X^5 , kiekvienas nepriklausomai, yra O arba S;

kiekvienas R^{15} nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas arba aril C_{1-6} alkilas;

kiekvienas R^{16} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkiloksi;

R^{17} yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas arba arilas; ir kiekvienas R^{18} nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6} alkiloksi arba C_{1-6} alkilas, kur (d-5), (d-6), (d-7) ir (d-8) liekanos gali būti prijungiamos prie atitinkamo Alk arba X, pakeičiant arba vandenilį, arba R^{15} ir R^{16} liekanas laisva jungtimi;

G^3 yra $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-CH=CH-$, $-CH=CH-O-$, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$, $-NH-CH=CH-$, $-NH-N=CH-CH_2-$, $-NH-CH=N-$ arba $-NH-N=CH-$;

G^4 yra $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CCl-CH=CH-$, $-CCl=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$ arba $-CH=N-CH=N-$.

Kiti tinkami šio pogrupio heterociklai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-6} alkilu; 2-okso-1-imidazolidinilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; 2,5-diokso-1-imidazolidinilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; 3,4-dihidro-4-okso-1,2,3-benzotriazin-3-ilo, pasirinktinai pakeisto 1,2 arba 3 C_{1-4} alkiloksi grupėmis; 1-okso-2-(1H)-ftalazinilo; 2,3-dihidro-5-okso-5H-tiazol[3,2-a]-pirimidin-6-ilo, galimai pakeisto C_{1-4} alkilu; 5-okso-5H-tiazol-[3,2]-pirimidin-6-ilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu; 1,6-dihidro-6-okso-1-piradazinilo, pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilu arba halogenu; ir 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-diokso-3-chinazolinilo.

Įdomūs yra tie (I) formulės junginiai, kur R^1 yra vandenilis arba halogenas; ir/arba R^2 yra vandenilis, aminos arba C_{1-6} alkilaminas; ir/arba R^3 yra vandenilis.

Taipogi įdomūs yra tie (I) formulės junginiai, kur R^1 yra vandenilis arba halogenas; ir/arba R^2 yra vandenilis, aminos arba C_{1-6} alkilaminas; ir/arba R^3 yra C_{1-4} alkilas.

Labiau įdomūs yra tie junginiai, kuriuose L yra C_{3-6} cikloalkilas arba C_{3-6} alkenilas, galimai pakeistas arilu; arba L yra (b-1) formulės radikalas, kur R^4 yra vandenilis, cianas, C_{3-6} cikloalkilas, C_{3-6} cikloalkanonas, arilas, di(aril)metilas arba Het; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur X yra O, S arba NH, ir R^5 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas, arilas arba Het; arba

L yra (b-3) formulės radikalas, kur Y yra NR^8 arba jungtis, R^8 yra vandenilis arba arilas ir R^7 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, arilas, C_{1-4} alkiloksi arba hidroksilas, arba

L yra (b-4) formulės radikalas, kur Y yra NH arba jungtis, o R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba R^9 ir R^{10} , sujungti su azoto atomu, turinčiu minėtus R^9 ir R^{10} , gali sudaryti pirolidinilo arba piperidinilo radikala.

Labiausiai įdomūs ir tie junginiai, kur A yra (a-1) arba (a-2) formulės radikalas, kur anglies atomas yra gretimas deguonies atomui ir pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem C_{1-4} alkilo pakaitais.

Pirmenybė teikiama iš aukščiau nurodytų junginių tiems, kuriuose L yra C_{5-6} cikloalkilas arba C_{3-6} alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu; arba

L yra (b-1) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, o R^4 yra cianas, C_{3-6} cikloalkilas, diarilmetilas arba Het; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, o X yra O arba NH ir R^5 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas arba Het; arba

L yra (b-3) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, o Y yra NH arba jungtis, ir R^7 yra C_{1-4} alkilas, arilas, C_{1-4} alkoksi arba hidroksilas.

Didesnė pirmenybė teikiama tiems junginiams, kuriuose Het yra pirolidinilas; piperidinilas; piridinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilu arba cianu; pirazinilas, galimai pakeistas C_{1-6} alkilu; benzamidazolilas, galimai pakeistas C_{1-6} alkilu; arba indolilas, galimai pakeistas C_{1-6} alkilu; arba

Het yra (c-1), (c-2) arba (c-4) formulės radikalas, arba

Het yra (d-1), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-12) arba (d-13) formulės radikalas.

Ypatingai geri yra tie junginiai, kur Het yra tetrahidrofuranilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 1,3-dioksalanilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 1,3-dioksalanilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 3,4-dihidro-1-(2H)-benzopiranilas; pirolidinilas;

piperidinilas; piridinilas; galimai pakeistas cianu; pirazinilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; benzimidazolilas; indolilas; 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 2-okso-1-imidazolidinilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 3,4-dihidro-4-okso-1,2,3-benzotriazin-3-ilas, pasirinktinai pakeistas trimis C_{1-4} alkiloksi grupėmis; 1-okso-2(1H)-ftalazinilas; 2,3-dihidro-5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]-pirimidin-6-ilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]-pirimidin-6-ilas, galimai pakeistas C_{1-4} alkilu; 1,6-dihidro-6-okso-1-piradizinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu arba halogenu; ir 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-diokso-3-chinazolinilas.

Dar geresni yra junginiai, kur R^1 yra vandenilis arba chloras; ir/arba R^2 yra vandenilis arba (1-metiletil)aminas; ir/arba R^3 yra vandenilis; ir/arba L yra (b-1) formulės radikalas, kur R^4 yra cianas, ciklopentilas, tetrahidrofuranilas, piperidinilas, 7-metil-5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]-pirimidin-6-ilas; 3-etil-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilas; 1,6-dihidro-3-metil-2-okso-1-piridazinilas; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur X yra O arba NH, o R^5 yra vandenilis arba 4-fluorfenilas; arba

L yra (b-3) formulės radikalas, kur Y yra NH arba jungtis, ir R^7 yra metilas, etoksilas arba 3,4,5-trimetoksifenilas.

Patys geriausi yra šie junginiai:

5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamidas;

(-)-(R)-5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamidas;

4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamidas;

(-)-(R)-4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamidas;

(+)-(S)-4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamidas;

etil 2-4[[(5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]-etil]karbamatas;

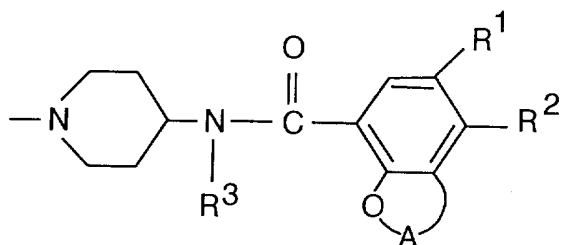
5-amino-6-chloro-N-[1-[4-(3-etil-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazol-1-il)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-karboksamidas;

etil 4-[[(5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]amino]-1-piperidinbutanoatas;

5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-(4-oksopentil)-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamidas; ir

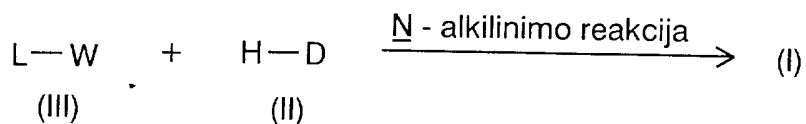
4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-N-[1-(4-oksapentil)-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamidas, jų stereoizomerai ir farmaciškai tinkamos rūgščių druskos.

Supaprastinant (I) formulės junginių ir kai kurių pradinių bei tarpinių junginių žymėjimą, radikalas, kurio formulė:



žemiau žymima D simboliu.

(I) formulės junginius galima gauti N-alkilinant (II) formulės piperidiną tarpiniu (III) formulės junginiu.



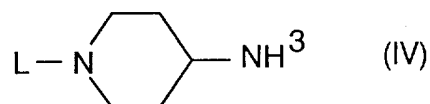
W šioje reakcijoje ir sekančiose reakcijų schemose yra grupės, pavyzdžiui, halogeno, geriau chloro, bromo arba jodo, arba sulfoniloksi grupė, pavyzdžiui, metansulfoniloksi, 4-metilbenzolsulfoniloksi ir kitų atskylančių grupių liekanos.

Junginio (II) N-alkilinimas (III) paprastai vykdomas inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, aromatiname angliavandenilyje, pavyzdžiui, benzene, metilbenzene, dimetilbenzene, chlorbenzene, metoksibenzene ir kt., o taip pat alkanoliuose, pavyzdžiui, metanolyje, etanolyje, 1-butanolyje ir kt., angliavandenilių halogendariniuose, pavyzdžiui, dichlormetane, trichlormetane ir kt., esteriuose, pavyzdžiui, etilacetate, γ -butirolaktone ir kt., ketonuose, pavyzdžiui, 2-propanone, 4-metil-2-pentanone ir kt., eteriuose, pavyzdžiui, 1,4-dioksane, 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane ir kt.; poliniuose aprotoniniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, dimetilsulfoksido, heksametilfosforo triamide, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinone, 1,3-dimetil-2-imidazolidinone, 1,1,3,3-tetrametilkarbamide, nitrobenzene, 1-metil-2-pirolidinone ir kt., o taip pat šių tirpiklių mišiniuose.

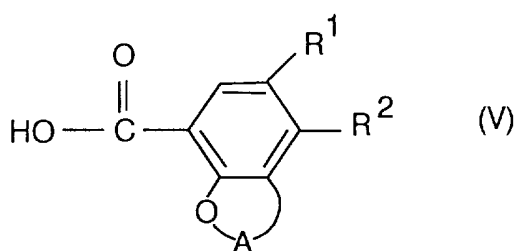
Pridedant atitinkamų bazių, pavyzdžiui, neorganinius šarmus, šarminių metalų karbonatus, hidrokarbonatus, karboksilatus, amidus, oksidus, hidroksidus arba alkoksidus, pavyzdžiui, natrio karbonatą, natrio hidrokarbonatą, kalio karbonatą, kalcio oksidą, natrio acetatą, natrio amidą, natrio hidroksidą, natrio metoksidą ir kt., arba organines bazines, pavyzdžiui, aminus, N,N-dimetil-4-piridinaminą, N,N-dietiletanaminą, N-(1-metiletil)-2-propanaminą, 1,4-diazabiciklo(2,2,2)oktaną, 4-etilmorfaliną ir kt., neutralizuojama rūgštis, išsiskirianti reakcijos metu. Kai kuriais atvejais galima pridėti jodido druskų, geriau šarminių metalų jodų arba kraun-eterių, kaip, pavyzdžiui, 1,4,7,10,13,16-heksaoksaciklooktadekano ir kt. Reakcijos greitis gali būti padidinamas maišant ir šiek tiek pakeliant temperatūrą. Papildomai, N-alkinti galima inertinėje atmosferoje (deguonies-argono arba azoto). Alternatyviai, N-alkinti galima specialistams žinomu būdu, būtent, maišant reagentus su atitinkamomis bazėmis, atitinkamoje inertinėje atmosferoje, dalyvaujant tinkamam heterogeniniam katalizatoriui, pavyzdžiui, trialkilfenilmetilamoniumi, tetraalkilamoniumi, tetraalkilfosfoniumi, halogeno tetraarilfosfoniumi, hidroksidui, hidrosulfatui ir kt. Kartais temperatūros pakėlimas gali pakelti reakcijos greitį.

Reakcijos produktai gali būti pašalinami iš reakcijos mišinio ir, jei būtina, toliau valomi bendrais žinomais būdais, būtent, ekstrahuojant distiliuojant, sutrinant ir chromatografuojant.

(I) formulės junginius galima gauti, amidinant (IV) formulės aminą



karboksirūgštimi, kurios formulė (V)

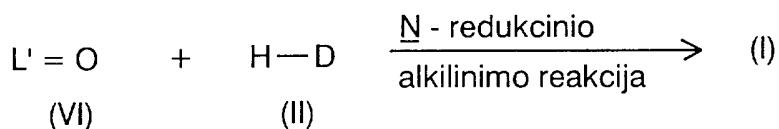


arba funkciniais jos dariniais, tokiais kaip halogenidai, simetriški arba mišrūs anhidridai arba esteriai, geriau aktyvuoti esteriai. Funkciniai dariniai gali būti gaunami žinomu būdu, pavyzdžiui, reaguojant karboksirūgščiai (V) su tionilchloridu, fosforo trichloridu, fosforo chloridu ir kt., arba reaguojant karboksirūgščiai (V) su acetilchloridu, etilkarbochloridu ir kt. (IV) ir (V) formulių tarpiniai junginiai gali reaguoti, dalyvaujant tinkamiems reagentams, galintiems sudaryti amidus, pavyzdžiui, dicikloheksilkarbodiimidui, 2-chloro-1-metilpiridinio jodidui ir kt.

Amidinimo reakcijas galima vykdyti maišant reagentus tinkamame inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip dichlormetanas, trichlormetanas, metilbenzolas, 1,1'-oksibisetanas, tetrahidrofuranas, arba dipoliniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide ir kt. Galima naudoti bazes, ypač tretinius aminus, pavyzdžiui, N,N-dietiletanaminą. Vandenį, alkoholį arba rūgštį,

susidariusius reakcijos metu, galima pašalinti iš reakcijos mišinio žinomais tradiciniais būdais, pavyzdžiui, azeotropiniu distiliavimu, sudarant kompleksus arba druskas. Toliau, reakcijos eigoje gali būti tikslinga blokuoti amino arba hidroksilo grupes nuo nepageidaujamų šalutinių reakcijų. Tokios blokuojančios grupės apima: C_{1-6} alkilkarbonilą, C_{1-4} alkiloksikarbonilą, arilmetilą, tretinį butilą ir kt. apsaugines grupes, kurios lengvai nuimamos.

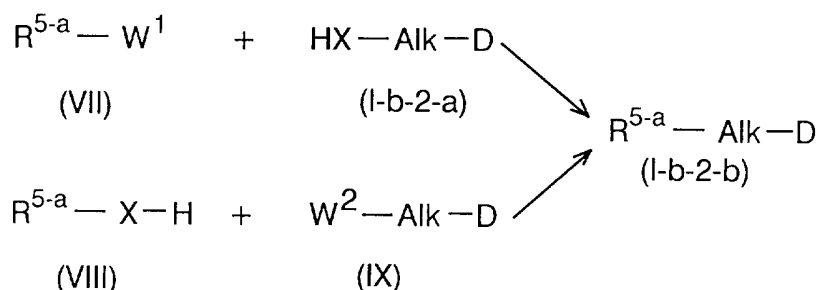
Alternatyviai, (I) formulės junginius galima gauti atitinkamų ketonų arba aldehidų redukciniu N-alkiliniu, kurių formulė $L'=O$ (VI), o $L'=O$ yra L-H formulės junginys, kuriame heminaliniai vandenilio atomai C_{1-6} alkandiil arba C_{3-6} cikloalkandiil dalyje pakeisti $=O$, piperidinu, kurio formulė H-D(II).



Minėta redukcinio N-alkilinimo reakcija gali būti vykdoma redukuojant reagentų mišinį tinkamame inertiniame tirpiklyje. Reakcijos mišinys gali būti maišomas ir/arba pašildomas, pakeliant reakcijos greitį.

Naudojimui tinkami tirpikliai: vanduo, C_{1-6} alkanoliai, esteriai, eteriai, dipoliniai tirpikliai, karboksirūgštys arba tokių tirpiklių mišinys. Terminas „žinomas redukcinio N-alkilinimo būdas“ reiškia, kad reakcija vykdoma dalyvaujant natrio cianoborhidridui, natrio borhidridui, skruzdžių rūgščiai arba jos druskoms, pavyzdžiui, amonio formiatui ir kitoms redukuojančioms medžiagoms, arba, alternatyviai, vandenilio atmosferoje, pasirenkant aukštesnę temperatūrą ir/arba slėgį, dalyvaujant tinkamam katalizatoriui, pavyzdžiui paladžiu ant anglies, platinai ant anglies ir kt. Norint išvengti nepageidaujamo tam tikrų funkcinių grupių ir reakcijos produktų hidrinimo, galima į reakcijos mišinį pridėti tinkamą katalizatorių-inhibitorių, pavyzdžiui, tiofeno, chinolino, sieros ir kt. Kai kuriais atvejais tikslinga pridėti į reakcijos mišinį šarminių metalų druskų, pavyzdžiui, kalio fluoro, kalio acetato ir kt. druskų.

(I) formulės junginiai, kuriuose L yra (b-2) formulės radikalas ir R^5 yra arilas arba Het, pažymėta R^{5-a} , gali būti alternatyviai gaunami tokio alkilimo būdu:

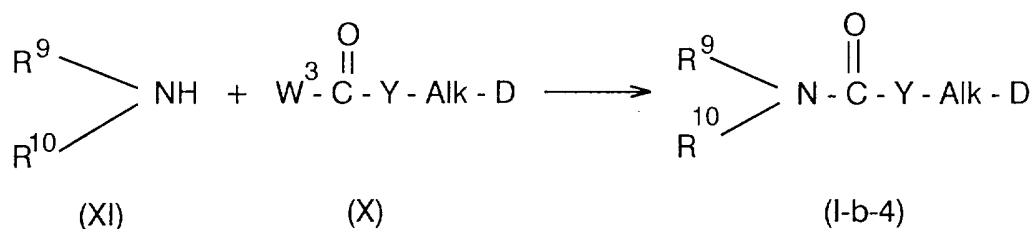


(VII) ir (IX) formulėse W^1 ir W^2 yra atitinkamos atskylančios grupės, tokios kaip halogenas, būtent, chloras arba bromas, C_{1-6} alkoksi arba C_{1-6} alkiltio, t.y. metoksi arba metiltio.

W^2 taip pat gali būti sulfoniloksigrupė arba piridinio grupė.

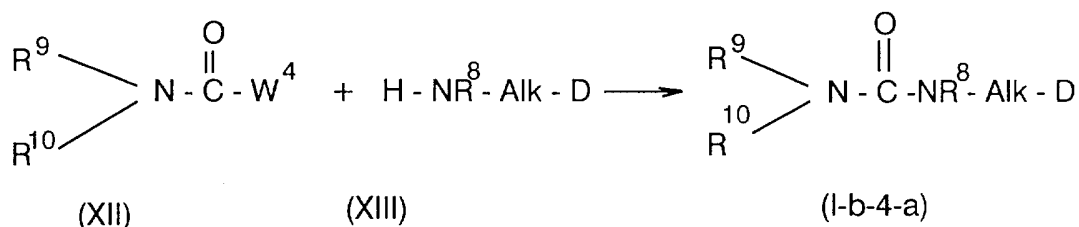
(VII) alkilimas su (I-b-2-a) ir (VIII) su (IX) gali vykti žinomu būdu, t.y. maišant reagentus be tirpiklio arba inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip aromatinis angliavandenilis (benzenas, metilbenzenas, dimetilbenzenas, ir kt.), žemesnis alkoholis, (metanolis, etanolis, 1-butanolis) ir kt., ketonas (2-propanonas, 4-metil-2-pentanonas ir kt.), eteriai (1,4-dioksanas, 1,1'-oksibisetanas, tetrahidrofuranas ir kt.), poliniai aprotoniniai tirpikliai (N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas, dimetilsulfoksidas, nitrobenzolas, 1-metil-2-pirolidinonas ir kt.) arba dviejų arba daugiau tokių tirpiklių mišinyje. Galima pridėti atitinkamų bazių, pavyzdžiui, šarminių arba žemės šarminių metalų karbonatų, hidrokarbonatų, hidroksidų, alkoksidų, hidridų, amidų arba oksidų, pavyzdžiui, natrio hidrokarbonato, kalio karbonato, natrio hidroksido, natrio metoksido, natrio hidrido, natrio amido, kalcio karbonato, kalcio hidroksido, kalio oksido ir kt. arba organinių bazių, pavyzdžiui, tretinio amino (N,N-dietiletanamino, N-(1-metiletil)-2-propanamino, 4-etilmorfolino ir kt.), reikiamos rūgšties neutralizavimui reakcijos eigoje. Kai kuriais atvejais tikslinga naudoti jodo druskas, geriau šarminių metalų jodinus arba kraun eterius (1,4,7,10,13,16-heksaoksaciklooktandekaną ir kt.).

(I) formulės junginius, kur L yra (b-4) formulės radikalas, o junginiai pažymėti (1-b-4), galima gauti reaguojant (X) formulės piperidinui su (XI) formulės aminu:



(XI) formulėje R^9 ir R^{10} turi tas pačias reikšmes, kaip pažymėta aukščiau. W^3 yra atitinkamos atskylančios grupės, pavyzdžiui, halogeno (chloro arba bromo); hidroksilo; C_{1-6} alkiloksi arba C_{1-6} alkiltio, t.y. metoksi arba metiltio.

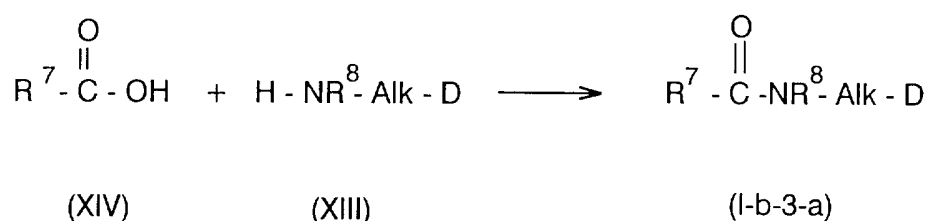
(I) formulės junginius, kur L yra (b-4) formulės radikalas ir Y yra NR^8 , o junginiai pažymėti (1-b-4-a), taip pat galima gauti, reaguojant (XII) formulės amidui su (XIII) formulės aminu. W^4 yra atitinkamos atskylančios grupės, pavyzdžiui, hidroksilo; C_{1-6} alkiloksi, t.y. metoksi.



(XI) su (X), o taip pat (XII) su (XIII) reaguoja tinkamuose inertiniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, angliavandeniliuose (benzene, metilbenzole); ketonuose (acetone); halogenintuose angliavandeniliuose (dichlormetane, trichlormetane); eteriuose (1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane ir kt.); poliniuose aprotoniniuose tirpikliuose (N,N-dimetilacetamide, N,N-dimetilformamide) arba šių tirpiklių mišiniuose. Atitinkamos bazės, pavyzdžiui, šarminių metalų karbonatai, natrio hidridas arba organinės bazės, pavyzdžiui, N,N-dietiletanaminas arba N-(1-metiletil)-2-

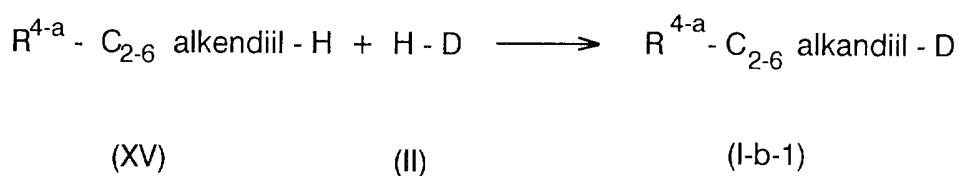
propanaminas gali būti naudojami rūgšties neutralizavimui reakcijos eigoje. Nedidelis temperatūros padidėjimas pagreitina reakciją.

(I) formulės junginius, kur L yra (a-3) formulės radikalas, ir Y yra NR^8 , pažymėtus (1-b-3-a) formule, galima gauti, reaguojant karboksirūgščiai (XIV) arba jos funkciniais dariniais su (XIII) formulės aminu:

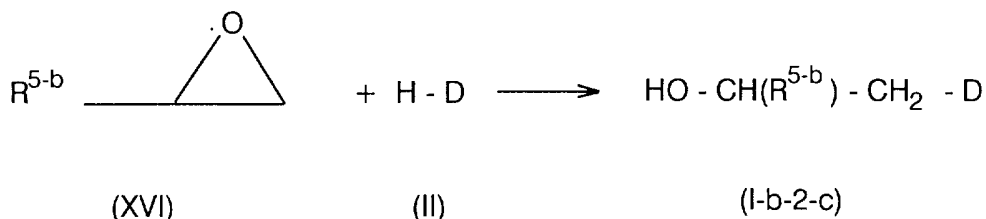


(XIV) reaguoja su (XIII) pagal aukščiau aprašytą amidinimo būdą, reaguojant (V) su (IV).

(I) formulės junginius, kur L yra (b-1) formulės radikalas, kur R^4 yra cianas, arilas arba Het, minėtas radikalas, pažymėtas R^{4-a} , o minėti junginiai (1-b-1), galima gauti reaguojant (II) formulės piperidinui su (XV) formulės alkenu inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, aromatiname angliavandenilyje (benzene, metilbenzene ir kt.), alkoholyje (matanole, etanole, 2-propanole ir kt.), ketone (2-propanone ir kt.), eteryje (tetrahydrofurane ir kt.) arba šių tirpiklių mišinyje.



(I) formulės junginius, kur L yra (b-2) formulės radikalas, kuriame X yra O ir R^5 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas, minėtas radikalas pažymėtas R^{5-b} , o minėti junginiai - (1-b-2-c), galima gauti reaguojant (II) formulės piperidinui su (XVI) formulės epoksidu:



Reakcija gali būti vykdoma maišant, reagentai šildomi inertiniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, vandenyje, ketonuose (2-propanone, 4-metil-2-pentanone); eteriuose (tetrahidrofurane, 1,1'-oksibisetane); alkoholiuose (metanolyje, etanolyje, 1-butanolyje); dipoliniuose aprotoniniuose tirpikliuose (N,N-dimetilformamide, dimetilacetamide ir kt.) arba šių tirpiklių mišinyje.

(I) formulės junginius galima paversti vienus kitais pagal žinomus funkcinių grupių transformavimo procedūras. Keletas tokių būdų pavyzdžių pateikiama žemiau.

(I) formulės junginiai, turintys hidroksilo funkcinių grupių, gali būti O-alkilinami pagal žinomas O-alkilinimo procedūras, pavyzdžiui, maišant ankstesnįjį su atitinkamomis alkilinančiomis medžiagomis, ir, jei reikia, dalyvaujant bazei ir tirpikliui.

(I) formulės junginiai, turintys blokuotą dioksolano žiedą, gali būti deacetilinami, gaunant atitinkamus oksojunginius. Nurodytas deacetilinimas gali būti vykdomas žinomais metodais, pavyzdžiui, reaguojant pradinėms medžiagoms vandeninėje rūgščioje terpėje.

(I) formulės junginius, turinčius ciano pakaitų, galima paversti atitinkamais aminais maišant arba, jeigu reikia, pakaitinant pradinius ciano junginius vandenilio aplinkoje, dalyvaujant katalizatoriui, pavyzdžiui, platinai ant anglies, Raney nikeliui ir kt., ir pasirinktinai bazėms, pavyzdžiui, aminui (t.y. N,N-dietiletanaminui ir kt. arba hidroksidui, kaip natrio hidroksidas ir kt.). tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, alkoholiai (metanolis, etanolis ir kt.); eteriai (tetrahidrofuranas ir kt.) arba tokių tirpiklių mišiniai.

(I) formulės junginiai, turintys aminogrupių, gali būti gauti veikiant karbamatus šarmais, pavyzdžiui, hidroksidais (kalio hidroksidu, natrio hidroksidu ir kt.). Tinkami tirpikliai - alkoholiai (metanolis, 2-propanolis ir kt.) eteriai (tetrahidrofuranas ir kt.).

Aminogrupes galima alkinti pagal žinomas procedūras, pavyzdžiui, N-alkilinant, redukciniai N-alkilinant ir kt. aukščiau aprašytais metodais.

(I) formulės junginius, turinčius esterio grupę, galima paversti į atitinkamas rūgštis žinomais muilinimo metodais, pavyzdžiui, paveikiant pradinius junginius vandeniniais rūgščių arba vandeniniais šarmų tirpalais.

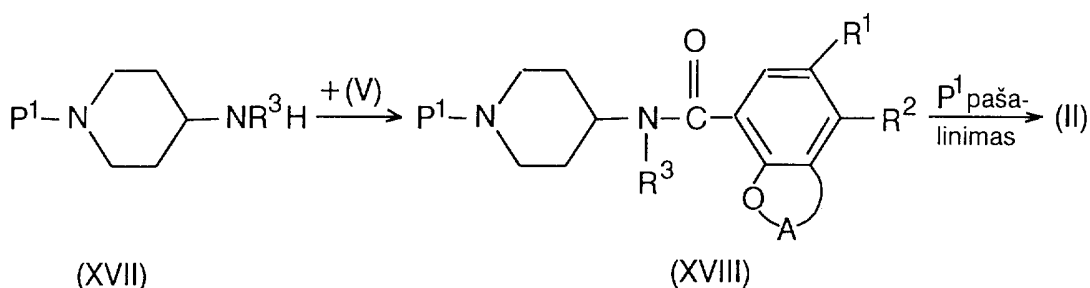
(I) formulės junginius, kur R^1 yra halogenas, žinomais hidrolizavimo metodais galima paversti junginiais, kur R^1 - vandenilis, pavyzdžiui, maišant arba, jei reikia, kaitinant pradinius junginius tinkamuose inertiniuose tirpikliuose, esant vandeniliui ir atitinkamam katalizatoriui (paladžiui ant anglies ir kt.).

(I) formulės junginius galima paversti atitinkamomis N-oksidų formomis pagal žinomas procedūras, paverčiant trivalentį azotą į jo N-oksidą. N-oksidavimo reakcija gali būti vykdoma, reaguojant pradiniais (I) formulės junginiais su atitinkamais organiniais arba neorganiniais peroksidais (vandenilio peroksidu, natrio peroksidu, kalio, bario, benzokarboksirūgšties peroksidu, 3-chlorbenzenkarboksirūgšties peroksidu, acto rūgšties peroksidu, t-butilo hidroperoksidu ir kt.).

N-oksidinimas gali būti vykdomas atitinkamuose tirpikliuose: vandenyje, žemesniuose alkoholiuose (metanolyje, etanolyje, butanolyje, propanolyje ir kt.); angliavandeniliuose (benzene, metilbenzene, dimetilbenzene ir kt.); ketonuose - (2-propanone, 2-butanone ir kt.); halogenintuose angliavandeniliuose (dichlormetane, trichlormetane ir kt.) arba tokių tirpiklių mišiniuose. Norint pagreitinti reakciją, galima pakaitinti reakcijos mišinį.

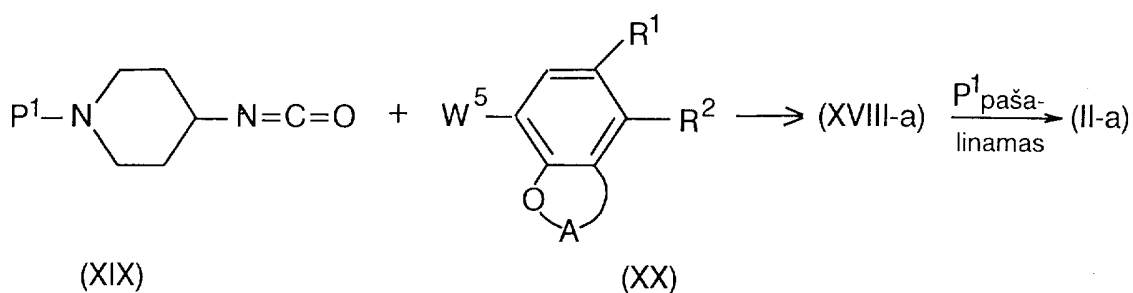
Kai kurios iš aukščiau nurodytų tarpinių arba pradinių medžiagų yra žinomos, o kai kurios naujos. Jos gali būti gaunamos žinomais metodais. Kai kurie iš jų aprašyti EP-A-O 389 037. Kai kurių tarpinių produktų gavimo būdai bus aprašomi žemiau.

(II) formulės tarpiniai junginiai gali būti gaunami reaguojant atitinkamai pakeistam (XVII) formulės piperidinui su (V) formulės reagentu arba funkciniu jo dariniu, po to amidinant, kaip aprašyta, gaunant (I) pradinį produktą iš (IV) ir (V), ir pašalinant iš (XVIII) produkto, gauto pagal žinomas procedūras, apsauginę grupę P^1 , pavyzdžiui, hidrolizuojant rūgštinėje arba šarminėje terpėje arba katalitiškai hidrinant, priklausomai nuo P^1 prigimties:



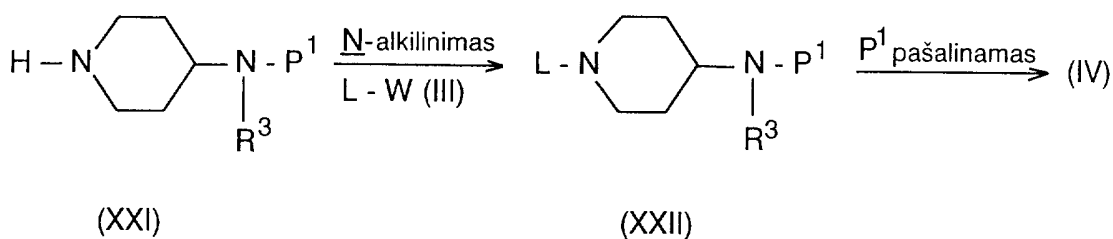
Reaguojant (XVII) su (V) ir sekančiose reakcijų schemose, P^1 yra tinkama apsauginė grupė, kuri pašalinama hidrinant arba hidrolizuojant. Geresnės apsauginės grupės yra hidrinamos grupės, pavyzdžiui, fenilmetilo grupės arba hidrolizuojamos grupės, pavyzdžiui, C_{1-4} alkiloksikarbonilo, etoksikarbonilo, benziloksikarbonilo ir kt.

Alternatyviai, (II) formulės tarpiniai junginiai, kur R^3 yra vandenilis, pažymėti (II-a) formule, gali būti gaunami, reaguojant (XIX) formulės izocianatui su tarpiniu (XX) formulės junginiu, gaunant produktą, kur R^3 yra vandenilis. Minėtas tarpinis junginys pažymėtas (XVIII-a) formule. (XX) formulėje W^5 - šarminis metalas (litis, natris, ir kt.); arba magnio halogenidas (magnio chloridas arba magnio bromidas). Reakciją galima vykdyti inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, eteryje, pavyzdžiui, tetrahidrofurane, 1,1'-oksibisetane, 1,2-dimetoksietane ir pan.; angliavandenilyje; pavyzdžiui, pentane, heksane ir kt. Reakciją galima vykdyti pagal metodiką, aprašytą Tetrahedron Letters, 27, 1971 (1986) arba J. Org. Chem., 32, 1273 (1967).

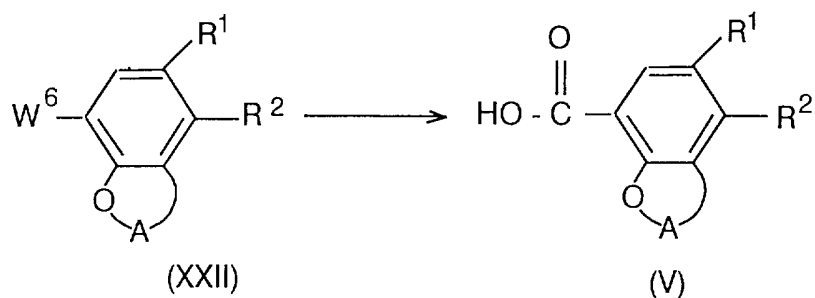


Taip gaunamas tarpinis junginys (XVIII-a) gali būti deblokuojamas pagal aukščiau aprašytą būdą (II-a) formulės tarpiniam junginiui gauti.

Tarpinį (IV) formulės junginį galima gauti, alkilinant pakeistą (XXI) formulės piperidiną L-W (III) reagentu pagal aukščiau aprašytą alkilinimo metodą, gaunant pradinį junginį (I) iš (II) ir (III), ir po to iš tarpinio junginio (XXII) pašalinant apsauginę P¹ grupę:

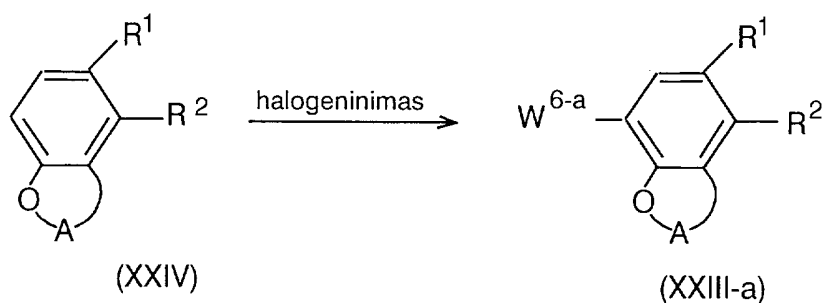


Karboksirūgštys, kurių formulė (V), gali būti gaunamos, veikiant (XXIII) formulės junginį alkiličiu (butiličiu, metiličiu ir kt.), metalų šarmais (ličio, natrio ir kt.), pereinamaisiais metalais (magniu, cinku, kadmiu ir kt.), amidais (natrio amidu ir kt.), po to veikiant CO₂ arba L¹-C(=O)-L¹ formulės reagentu, kur L¹ yra atitinkamas atskylančios grupės, pavyzdžiui, C₁₋₆alkiloksi, halogeno ir kt. Formulėje (XXIII) W⁶ yra vandenilis arba atitinkama atskylanti grupė, kaip chloro, bromo arba jodo.



Nurodyta reakcija gali būti vykdoma inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip antifatinis angliavandenilis (pentane, heksane, cikloheksane ir kt.); aromatiname angliavandenilyje (benzene, chlorbenzene, ir kt.); eteryje (tetrahydrofurane, 1,4-dioksane ir kt.) arba šių tirpiklių mišinyje, pasirinktinai dalyvaujant aminams (etanaminui, N,N-dietiletanaminui, N,N,N',N'-tetrametiletildiaminui ir kt.).

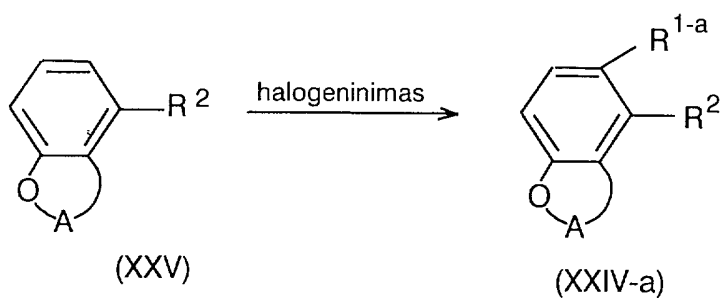
tarpiniai (XXIII) formulės junginiai, kur W^6 yra reaktyvi atskylanti grupė, pažymėta W^{6-a} , o tarpinis junginys pažymėtas (XXIII-a), gali būti gaunami halogeninant (XXIV) žinomais būdais, po to, esant galimybei, atskiriant nepageidaujamus izomerus:



Pavyzdžiui, tarpinis junginys (XXIV) gali būti halogeninamas dihalogenidais (chloro, bromo ir kt.), pasirinktinai dalyvaujant katalizatoriui, pavyzdžiui Liuiso rūgščiai (geležies chloridui, geležies bromidui, aliuminio chloridui ir kt.). Tarpinis junginys (XXIV) taip pat gali būti halogeninamas N-halogenamidais (N-

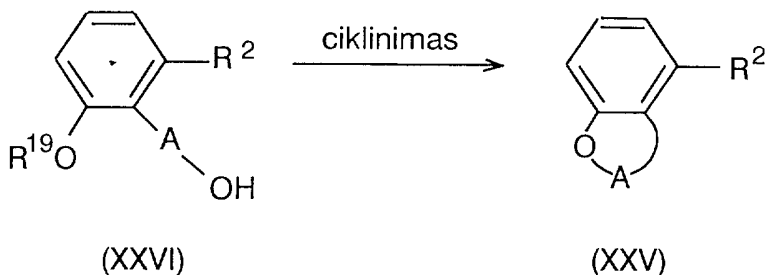
chlorosukcinimidu, N-bromosukcinimidu ir kt.). Kai kuriais atvejais reakcija gali būti katalizuojama, pridėdant acto rūgštis, druskos rūgštis ir kt. Šios reakcijos gali būti vykdomos inertiniuose tirpikliuose: vandenyje; alifatinuose angliavandeniliuose (pentane, heksane, cikloheksane ir kt.); eteriuose (1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane ir kt.), dipoliniuose aprotoniniuose tirpikliuose (acetonitrile ir kt.), aromatinuose angliavandeniliuose (benzene, metilbenzene ir kt.), ir halogeniniuose angliavandeniliuose (dichlormetane, tetrachlormetane ir kt.).

Tarpiniai (XXIV) formulės junginiai, kur R^1 nėra vandenilis, o R^1 pažymėtas R^{1-a} , o tarpiniai junginiai - (XXIV-a) gali būti gaunami, halogeninant (XXV) formulės tarpinį junginį:



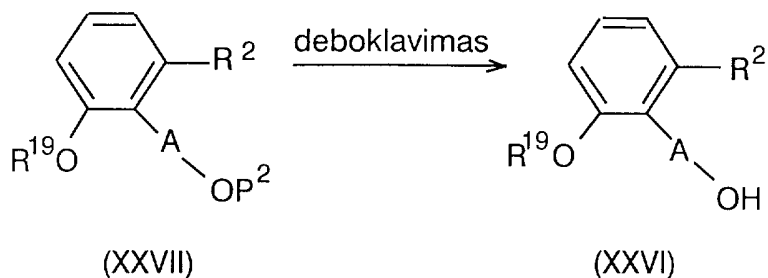
Ši reakcija analogiška junginio (XXIV) halogeninimo reakcijai.

Pradiniai (XXV) formulės junginiai gali būti gaunami ciklinant (XXVI) formulės tarpinį junginį, dalyvaujant boro tribromidui arba rūgščiai, pavyzdžiui, druskos, bromo vandenilio ir kt. arba šių rūgščių mišiniui su acto rūgštimi:



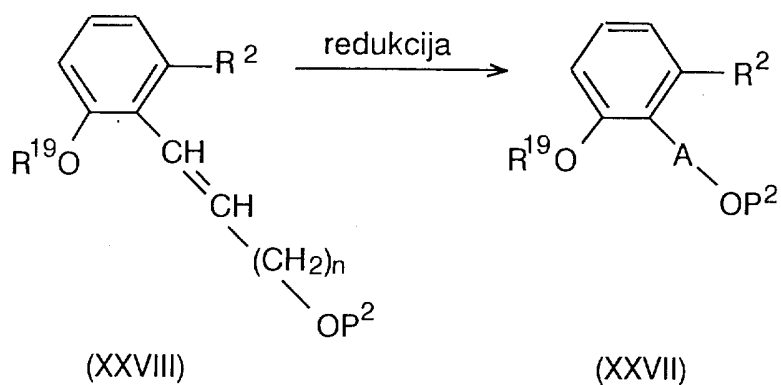
Tarpiniame junginyje (XXVI) ir visose sekančiose reakcijose R^{19} yra C_{1-4} alkilas.

Savo ruožtu tarpinį junginį (XXVI) galima gauti, pašalinant tarpinio junginio (XXVII) funkcinę alkoholių blokuojančią grupę:



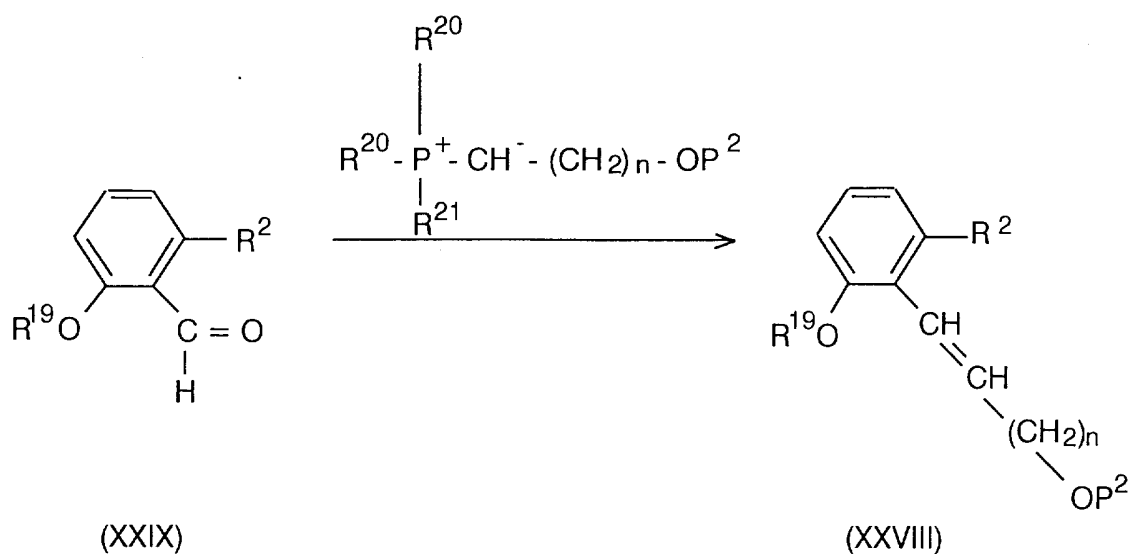
(XXVII) formulėje P^2 yra blokuojanti grupė, pavyzdžiui, tetrahidropirano, tretinio butilo, fenilbutilo ir kt. Šios grupės pašalinamos hidralizuojant rūgštimi (druskos, bromo vandenilio, acto ir kt.) arba katalitiniu hidrinimu, dalyvaujant vandeniliui ir atitinkamiems katalizatoriams. Kai R^2 yra aminas, tai aukščiau pateiktoje reakcijoje tikslinga blokuoti šią grupę. Tinkamos blokuojančios grupės apima: C_{1-6} alkilkarbonilą, C_{1-6} alkiloksikarbonilą, benziloksikarbonilą ir arilmetilo grupes. Blokuojančios grupės pašalinimas gali būti vykdomas atitinkamoje rūgštyje arba šarme, anhidrinuose arba vandeniniuose organiniuose tirpikliuose, arba vandenyje, arba hidrinant, priklausomai nuo blokuojančios grupės savybių, kai dalyvauja vandenilis ir katalizatorius.

Tarpiniai (XXVII) formulės junginiai gali būti gaujami, redukuojant tarpinį junginį (XXVIII).



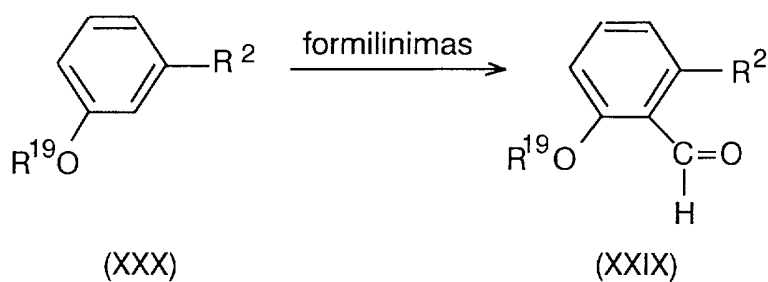
Suprantama, kad junginyje (XXVIII) vienas arba du angliavandenilio grandinės vandenilio atomai gali būti pakeisti C_{1-6} alkilu, ir n gali būti lygus 0, vienam arba dviem. Dviguba junginio (XXVIII) jungtis gali būti suhidrinama tinkamame tirpiklyje (metanolyje, etanolyje ir kt.), dalyvaujant vandeniliui ir atitinkamam katalizatoriui (platinai ant anglies, paladžiui ant anglies, Raney nikeliui ir kt.), pasirinktinai galima pakelti temperatūrą ir/arba slėgį.

Tarpinis junginys (XXVIII) gali būti gaunamas reaguojant aldehidui (XXIX) su atitinkamu ilidu, pavyzdžiui, fosforo ilidu (R^{20} ir R^{21} yra alkilas arba arilas: Wittig'o reakcija) arba ilidu, gautu iš fosfonato (R^{20} yra alkiloksi, o R^{21} yra O^- : Horner-Emmons'o reakcija):



Nurodytą ilidą galima gauti veikiant fosfonio druskas arba fosfonatus atitinkama baze (tretiniu kalio butoksidu, n-butilličiu, natrio amidu, natrio hidridu ir kt.) inertinėje atmosferoje ir inertiniame tirpiklyje (tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ir kt.).

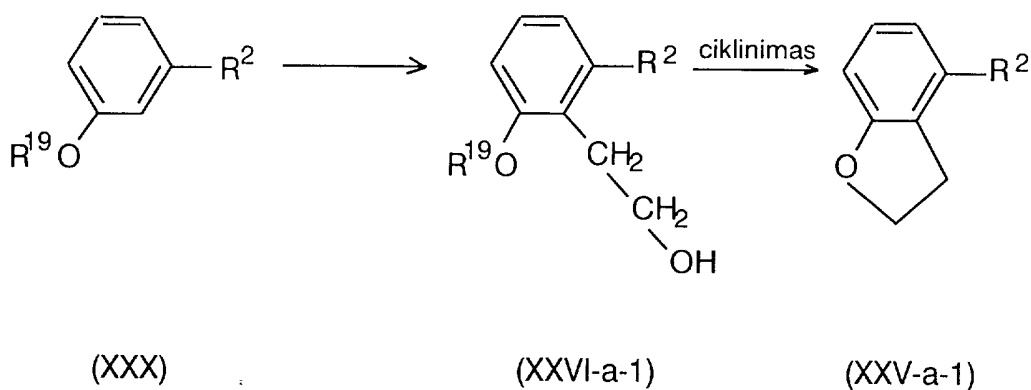
Tarpinį junginį (XXIX) galima gauti iš (XXX) formulės alkilbenzeno darinio formilinant žinomu būdu, o po to atskiriant nereikalingus izomerus:



Pavydžiui, alkiloksibenzono darinį (XXX) galima formilinti veikiant baze. pavyzdžiui, alkiličiu (metilličiu, n-butilličiu ir kt.) ir po to gautas metilintas alkiloksibenzono darinys gali reaguoti su formamidu (N,N-dimetilformamidu, N-metil-N-fenilformamidu ir kt.). Nurodytas formilinimas gali vykti Vilsmeier'o-

Haack'o (fosforilchloridas, formamidas) arba Gattermann'o (cinkas (II)- cianidas, druskos rūgštis) sąlygomis rūgščioje terpėje.

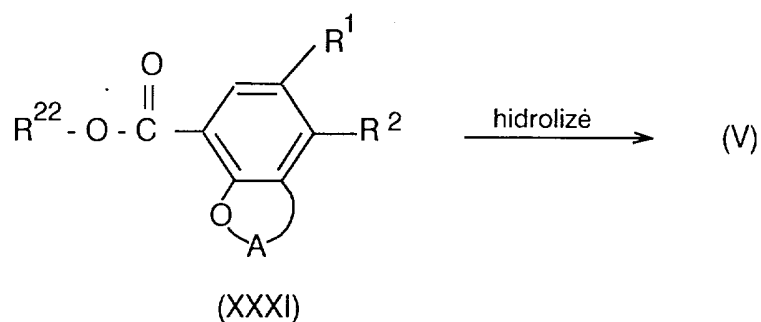
Alternatyviai, pradinius (XXV) formulės junginius kur A yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o vienas arba du vandenilio atomai gali būti pakeisti C_{1-6} alkilu, ir tarpinis junginys žymimas (XXV-a-1), galima gauti, ciklinant tarpinį junginį (XXVI-a-1) rūgščioje terpėje kaip aprašyta J. Het. Chem., 17, 1333 (1980):



Būtina pabrėžti, kad junginiuose (XXVI-a-1) ir (XXV-a-1) vienas arba du vandenilio atomai etilo arba tetrahidrofurano dalyje gali būti pakeisti C_{1-6} alkilo radikalais.

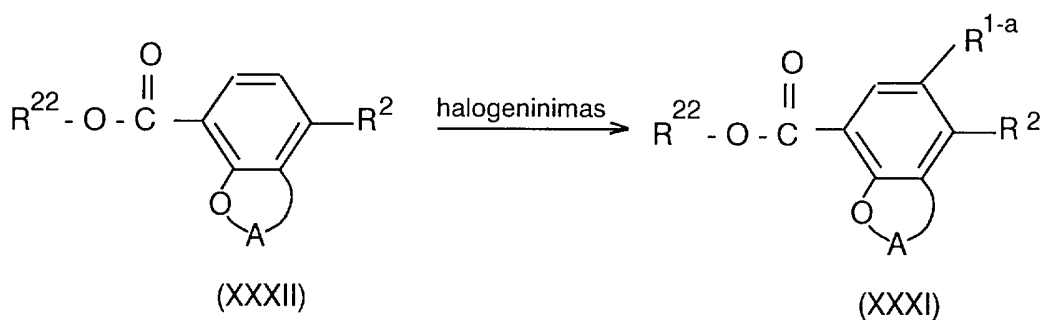
Tarpinius junginius (XXVI-a-1) galima gauti, reaguojant alkiloksibenzeno dariniui (XXX) su etileno oksido dariniu inertiniame tirpiklyje (tetrahidrofurane, 1,4-dioksane ir kt.), dalyvaujant bazei (metililičiui, n-butililičiui ir kt.).

Tarpinius (V) formulės junginius galima gauti hidrolizuojant (XXXI) formulės esterio grupę šarminėje arba rūgštinėje terpėje.

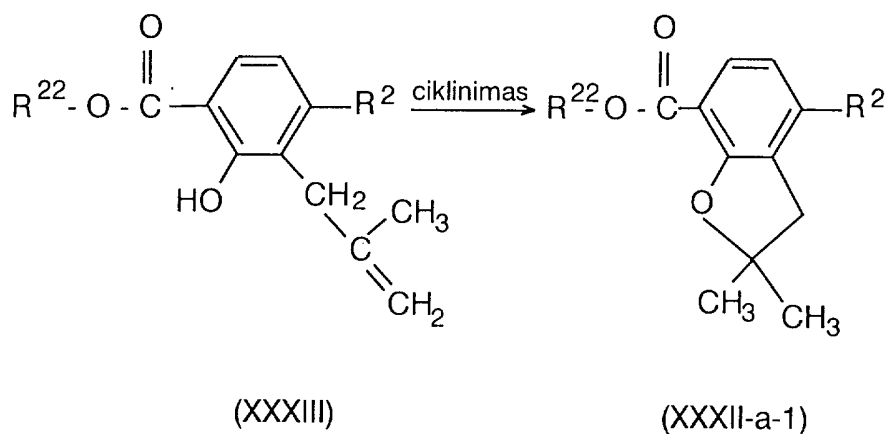


Junginyje (XXXI) ir sekančiose reakcijų schemų aprašymuose R^{22} yra C_{1-4} alkilo radikalas.

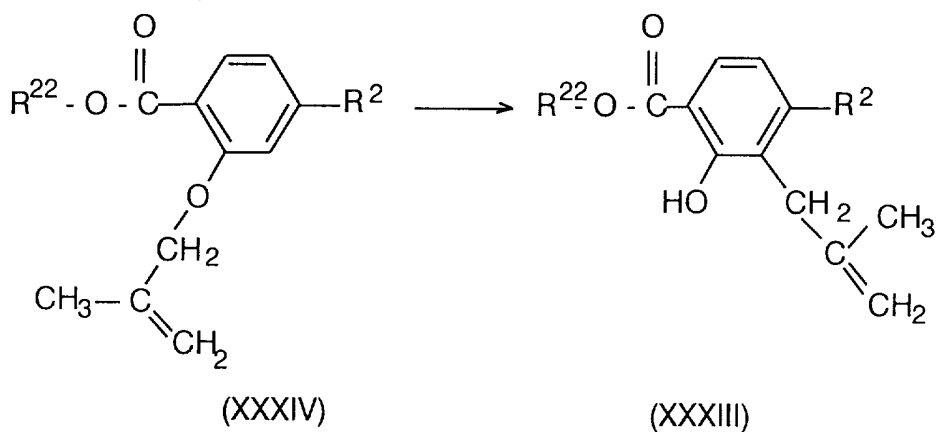
Anksčiau nurodytus esterius (XXXI) galima gauti halogeninant tarpinius junginius (XXXII) pagal aukščiau aprašytą metodiką (XXIII-a) iš (XXIV) gauti:



Tarpinį junginį (XXXII), kur A yra $-C(CH_3)_2-CH_2-$, galima gauti ciklinant alilfenilo tarpinį junginį (XXXIII), dalyvaujant rūgščiai (skruzdžių, acto, bromo vandenilio ir kt.) arba rūgščių mišinyje:



Aukščiau aprašytą alilfenilo tarpinį junginį (XXXIII) galima gauti alilfenilo eterį (XXXIV) pergrupuojant pagal Claisen'o metodą:

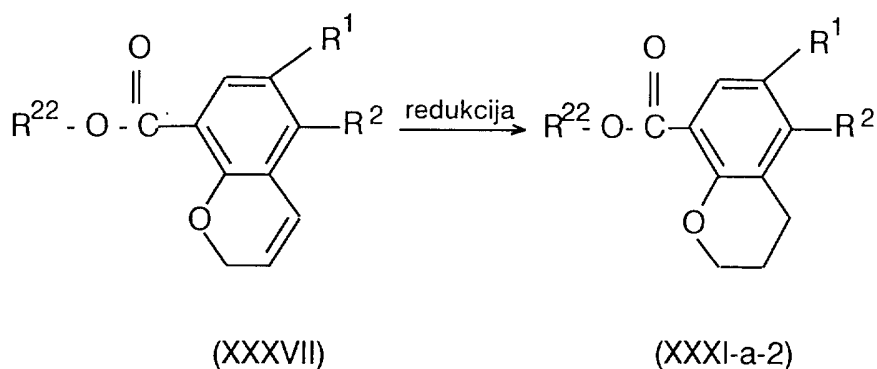


Nurodyta reakcija vykdoma dalyvaujant inertiniam tirpikliui ir šiek tiek pakeliant temperatūrą, geriau iki reakcijos mišinio virimo temperatūros. Tinkami tirpikliai: alifatiniai arba aromatiniai angliavandeniliai (metilbenzenas, fenilbenzenas ir kt.); halogeninti angliavandeniliai (chlorbenzenas ir kt.); alkoholiai (cikloheksanolis ir kt.), eteriai (1,1'-oksibisetanas, 1,1'-oksibisbenzenas ir kt.); aminai (N,N-dimetilaminas ir kt.), dipoliniai tirpikliai (N,N-dimetilformamidas, 1-metil-2-pirolidinonas ir kt.).

$$\begin{array}{ccccc} \text{R}^{22}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{R}^2 & + & \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{W} & \xrightarrow{\text{O-alkilinas}} & \text{R}^{22}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2)-\text{R}^2 \\ \text{(XXXV)} & & \text{(XXXVI)} & & \text{(XXXIV)} \end{array}$$

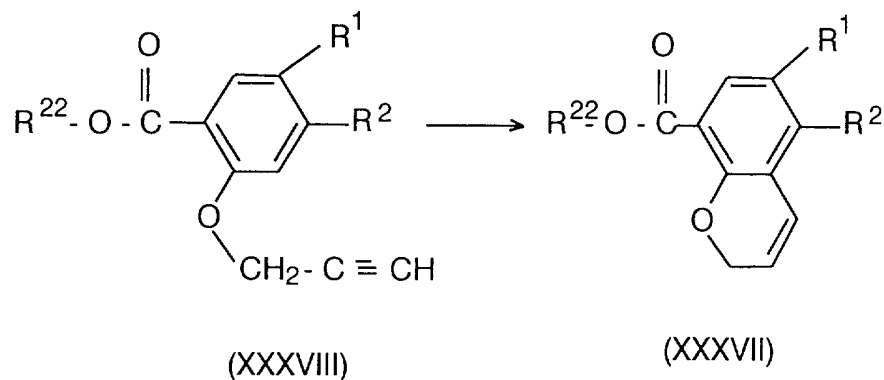
(XXXVI) formulėje W yra toks, kaip tarpiniame junginyje (III). Nurodytą O-alkilinio reakciją galima vykdyti sumaišant reagentus pasirinktinai inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, aromatiniuose tirpikliuose (benzene ir kt.); C₁₋₆ alkanoliuose (etanolyje ir kt.); ketonuose (2-propanone ir kt.); eteriuose (tetrahydrofurane ir kt.); arba dipoliniuose aprotoniniuose tirpikliuose (N,N-dimetilformamide ir kt.), pasirinktinai pridedant atitinkamų bazių, tokių kaip kalio karbonatą, natrio hidroksidą arba natrio hidridą ir kt. rūgščiai, kuri išsiskiria reakcijos metu, neutralizuoti.

Trapinį junginį (XXXI), kuriame A yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, kuriame vienas arba du vandenilio atomai gali būti pakeisti C_{1-6} alkilu, pažymėtą tarpinį junginį formule (XXXI-a-2), galima gauti redukuojant 2H-benzopiraną (XXXVII) pagal aukščiau aprašytą būdą (XXVII) formulės tarpiniams junginiams gauti:



Reikia prisiminti, kad (XXXI-a-2) formulėje ir (XXXVII) bei (XXXVIII) formulėse vienas arba du vandenilio atomai pirano dalyje arba angliavandenilio grandinėje gali būti pakeisti C₁₋₆alkilu.

Tarpinį (XXXVII) formulės junginį galima gauti (XXXVIII) formulės fenilo eterį pergrupuojant Claisen'o metodu, o po to ciklinant:



Nurodyta reakcija gali būti vykdoma pagal Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 2, psl. 393^{*} - 418 aprašytą metodiką. Geriau, kai reakcija vykdoma inertiniame tirpiklyje, aukštesnėje nei 100°C temperatūroje. Tinkami tirpikliai: angliavandeniliai (fenilbenzenas, difenilmetanas, naftalenas, dekahidronaftalenas ir kt.); halogeninti angliavandeniliai (chlorbenzenas ir kt.); alkoholiai

(cikloheksanolis ir kt.); eteriai (1,1'-oksibisbenzenas ir kt.) arba dipoliniai tirpikliai (N,N-dimetilacetamidas, N,N-dimetilformamidas ir kt.).

Aukščiau aprašyti tarpiniai junginiai gali būti gaunami paverčiant vienus į kitus žinomais metodais, pagal funkcinių grupių transformacijos procedūras, aprašytas (I) formulės junginiams.

Tarpiniai (II) ir (XVIII) formulių junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 , A ir P^1 reikšmės pažymėtos aukščiau, manoma yra nauji.

(I) formulės junginiai gali turėti asimetrinius anglies atomus. Absoliuti šių centrų konfigūracija gali būti nurodoma stereocheminiu R ir S išsidėstymu. Šiame etape nurodytos visos galimos junginių struktūros.

Stereoizomerinės junginių ir jų mišinių formos įeina į šio išradimo apimtį.

(I) formulės junginiai, turintys alkeno liekaną gali būti pateikti E- arba Z- formoje (jų reikšmės aprašytos J. Org. Chem. 35, 2849-2868 (1970)).

Stereoizomerinės tarpinių junginių struktūros aprašytos aukščiau reakcijos schemose ir (I) formulės junginiuose ir gali būti gaunamos žinomais metodais. Pavyzdžiui, diastereoizomerai gali būti atskiriami fizikiniais metodais: distiliuojant, selektyviai kristalizuojant, chromatografijos technika (priešingos srovės paskirstymo metodu, skystine chromatografija) ir kt. Švarius enantiomerus galima gauti selektyviai kristalizuojant jų diastereomerines druskas su optiškai aktyviomis skaldančiomis medžiagomis, išskirstant diastereomerinius darinius chromatografiškai arba racematus chromatografuojant per nejudrias chiralines fazes ir kt. metodais. Alternatyviai, švarias enantiomerines formas galima gauti iš švarių izomerinių pradinių junginių formų su sąlyga, jei reakcija vyksta stereospecifiškai.

(I) formulės junginiai ir tarpiniai (II) formulės junginiai, jų N-oksidai, farmaciškai tinkamos druskos bei galimos stereoizomerinės formos stimuliuoja skrandžio žarnyno sistemos aktyvumą, ypač storųjų žarnų. Šios savybės patvirtinamos žemiau aprašytuose bandymų rezultatuose, gautuose „kylančios gaubtinės žarnos indukuoti susitraukimai“ teste.

Stimuliuojantis (I) ir (II) formulės junginių efektyvumas patvirtinamas skirtingais bandymų modeliais, aprašytais literatūroje, pavyzdžiui, The Journal of

Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 775-783 (1985) ir Drug Development Research 8, 243-250 (1986).

Be to, (I) ir (II) formulės junginiai, jų N-oksidų formos, farmaciškai tinkamos druskos ir kai kurios stereoizomerinės struktūros pasižymi receptorių jungiančiomis savybėmis. Kai kurios šio išradimo junginių grupės, ypač tie, kur A radikalas nėra pakeistas C_{1-6} alkilu, pasižymi silpnu $5HT_3$ antagonistiniu veikimu.

Daugelis šio išradimo junginių nepasižymi receptorių jungiančiu giminingumu serotonergikui $-5HT_1$ ir serotonergikui $-5HT_2$ ir jiems būdingas mažas energetinis antagonistinis aktyvumas dopaminui arba jo visai nėra.

Naudingos junginių savybės efektyviai veikti skrandžio žarnyno sistemą, gali būti įvairiai taikomos gydymo tikslams.

Ruošiant farmacines kompozicijas šio išradimo junginių pagrindu, efektyvus tam tikro junginio (bazinių bei rūgštinių druskų formos), kaip aktyvaus komponento kiekis įvedamas mišinyje su atitinkamu nešikliu. Farmacinės kompozicijos taikomos vienkartinėmis dozėmis peroraliniam, rektaliniam arba parenteraliniam įvedimo būdui.

Pavyzdžiui, gaminant skystus preparatus suspensijų, sirupų, eliksyrų ir tirpalų formos peroraliniam įvedimui, taikomi skysti nešikliai (vanduo, glikoliai, aliejai, alkoholiai).

Ruošiant miltelius, piliules, kapsules ir tabletes, kietu nešikliu galima naudoti cukrų, krakmolą, kaoliną, tepalus, rišančiąsias, dezintegruojančias medžiagas.

Parenteralinėse kompozicijose didžiausią nešiklio dalį sudaro sterilus vanduo, tačiau tirpumo pagerinimui galima pridėti kitų komponentų. Tirpaluose injekcijoms, pavyzdžiui, gali būti druskos arba gliukozės tirpalas arba jų mišinys.

Į suspensijas, vartojamas injekcijoms įvedamas atitinkamas skystas nešiklis ir suspenduojančios medžiagos. Kompozicijose, vartojamose po oda, gali būti naudojamas nešiklis, kuriame yra priedų, aktyvuojančių prasiskverbimą ir/arba drėkinančių medžiagų. Šie priedai neturi blogai veikti odą. Kompozicijos gali būti taikomos kaip tvarščiai, tepalai ir kt. Rūgšties (I) formulės junginių druskos geriausiai tinka gaminant vandeninius kompozicijų tirpalus dėl gero tirpumo vandenyje. Čia pateikiamos dozės yra apskaičiuotos kaip vienkartinės,

užtikrinant terapinį efektą kartu su tinkamu farmaciniu nešikliu. Dozės pateikiamos lentelėse.

Šio išradimo junginiai gali stimuliuoti storąją žarną, normalizuoti ir pagerinti skrandžio-žarnyno sistemos darbą ir skrandžio ir/arba plonųjų ir/arba storųjų žarnų peristaltiką.

Junginiai taip pat skirti žinduolių, sergančių skrandžio-žarnyno sistemos sutrikimais, gydymui, pavyzdžiui, skrandžio paralyžio, pūtimo, žaizdos, pseudonepraeinamumo atveju ir ypač sutrikus žarnų praeinamumui. Šių sutrikimų gydymui geriausiai tinka (I) formulės junginiai, jų N-oksidai, farmaciškai tinkamos rūgšties druskos arba stereoizomerinės formos. Šio išradimo junginiai ypatingi tuo, kad pasižymi terapiniu poveikiu viršutiniai žarnyno daliai ir stemplei, sutrikus jų darbui.

Junginių poveikio efektyvumas priklauso nuo įvedamų dozių, kurios nustatytos bandymais ir sudaro: 0,001-10 mg/kg, geriau 0,01-1 mg/kg kūno svorio.

Sekantys pavyzdžiai, neapribodami išradimo apimties, iliustruoja išradimą. Visos nurodytos dalys reiškia masės dalis.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

A. Tarpinių junginių gavimas

1 Pavyzdys

a) Į 310 dalių metil 4-(acetilamino)-2-hidroksibenzoato 2820 dalyse N,N-dimetilformamido tirpalą nedidelėmis porcijomis pridedama 71 dalis natrio hidrido (50% dispersija mineralinėje alyvoje), 1 valandą maišoma kambario temperatūroje, po to azoto atmosferoje pridedamas vienas kalio jodido kristalas ir 172 dalys 3-chloro-3-metil-1-butino. Gautas mišinys 24 valandas maišomas 90°C temperatūroje, po to išpilamas į 10% vandeninio NaOH tirpalą. Gautas produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Gautos nuosėdos maišomos petrolio eteriye ir ištirpinamos dichlormetane. Šis tirpalas praplaunamas vandeniu, 10% NaOH tirpalu ir vėl vandeniu, po to išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis, CH₂Cl₂). Išvalyta frakcija išgarinama. Iš dviejų frakcijų gaunama 41 dalis (10,1%) metil-4-(acetilamino)-2-(1,1-dimetil-2-propiniloksi)benzoato (tarp. jung. 1).

b) 36 dalių (tarpinio junginio 1) ir 188 dalių N,N-dimetilacetato mišinys 24 valandas maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Tirpalas praplaunamas vandeniu, 5%-iu NaOH tirpalu, vėl vandeniu, po to išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Gautos nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl/CH₃OH (99:1)). Išvalyta frakcija išgarinama. Gaunama 23,7 dalys (66,2%) metil-5-(acetilamino)-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-karboksilato (tarp. jung. 2).

c) 23,7 dalių tarpinio junginio 2 ir 198 dalių metanolio mišinys per naktį hidrinamas normaliame slėgyje ir kambario temperatūroje, dalyvaujant 2 dalimis paladžio anglies katalizatoriui (10%). Sureagavus apskaičiuotam vandenilio

kiekiui, katalizatorius nufiltruojamas, o tirpalas išgarinamas. Gaunama 21,2 dalys (88,9%) metil-5-(acetilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-karboksilato (tarp. jung. 3).

d) 21,2 dalių tarpinio junginio 3, 10,3 dalių N-chlorsukcinimido ir 158 dalių acetonitrilo mišinys 2 valandas maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH (99:1)). Išvalyta frakcija išgarinama. Gaunama 23 dalys (95,8%) metil-5-(acetilamino)-6-chloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-karboksilato (tarp. jung. 4).

e) 20 dalių tarpinio junginio 4, 36 dalių kalio hidroksido ir 250 dalių vandens mišinys 16 val. maišomas virimo temperatūroje. Tirpalas atšaldomas, tirpiklis dekantuojamas nuo nuosėdų, o nuosėdos du kartus praplaunamas dichlormetanu. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas 69,9 dalimis HCl (koncentr.). Nuosėdos nufiltruojamos vandeniu ir išdžiovinamas vakuumu, esant 70°C temperatūrai. Gaunama 13 dalių (79,4%) 5-amino-6-chlor-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-karboksirūgšties. Lyd. temp. 165°C (tarp. jung. 5).

2 Pavyzdys

a) 58 dalių metil 4-(acetilamino-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofurankarboksilato, 123 dalių kalio hidroksido ir 1100 dalių vandens mišinys 3 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas, parūgštinamas iki pH=1 druskos rūgštimi. Nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos vakuumu 80°C temperatūroje. Gaunama 36 dalys (79,0%) 4-amino-2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurankarboksirūgšties (tarp. jung. 6).

b) 36 dalių tarpinio junginio 6, 66,2 dalių sulforūgšties ir 142 dalių metanolio mišinys 30 min. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas, pašarminamas metanolio, prisotintu amoniako, o po to mišinys išgarinamas.

Nuosėdos atskiriamos dalijamajame piltuve (dichlormetanas ir vanduo). Organinė dalis atskiriama, praplaunama vandeniu, nufiltruojama ir išgarinama. Nuosėdos kristalizuojamos iš acetonitrilo, esant 0°C. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas 40°C temperatūroje vakuumė. Gaunama 20 dalių (53,2%) metil-4-amino-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofurankarboksilato (tarp. jung. 7).

c) 15,3 dalių tarpinio junginio 7 23,3 dalių 2-jodopropano, 9,13 dalių N,N-dietiletanamino ir 72,1 dalių heksametilfosforo triamido mišinys 28 val. maišomas 130°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas, išpilamas į vandenį. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, o ekstraktas po to praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, filtruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH (99:1)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos kristalizuojamos iš 2,2-oksibispropano 0°C temperatūroje. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas vakuumė 40°C temperatūroje. Gaunama 10 dalių (54,2%) metil-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-[(1-metiletil)amino]-7-benzofurankarboksilato (tarp. jung. 8).

d) 9 dalių tarpinio junginio 8, 3,2 dalių natrio hidroksido ir 60 dalių vandens mišinys 1 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas ir parūgštinamas iki pH=6 HCl (konc.). Nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos vakuumė 60 °C temperatūroje. Gaunama 7,2 dalys (76,0%) 2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-[(1-metiletil)amino]-7-benzofurankarboksirūgšties (tarp. jung. 9).

3 pavyzdys

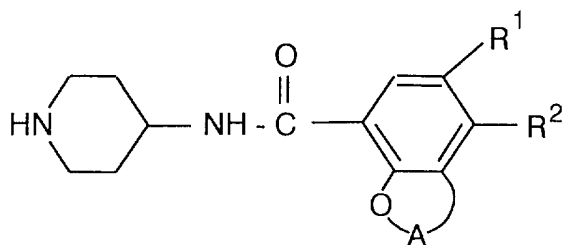
a) Į 17,0 dalių 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-7-benzofurankarboksirūgšties (gautos pagal EP-A-0 389 037) ir 435 dalių trichlormetano suspensiją pridedama 9,13 dalių N,N-dietiletanamino ir 8,68 dalys etilchlorformiato žemesnėje nei 5°C temperatūroje. Šaldoma ledu suspensija 2 val. maišoma ir supilama į 14,5 dalių etil-4-amino-1-piperidinkarboksilato 218-oje dalių trichlormetano tirpalą žemesnėje nei 5°C temperatūroje. Maišymas tęsiamas kambario temperatūroje

per naktį. Reakcijos mišinys prplaunamas 5% NaOH tirpalu (du kartus) ir vandeniu (du kartus), po to išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos tris kartus sutrinamos su 2,2'-oksibispropanu, o po to kristalizuojamos iš acetonitrilo. Produktas filtruojamas, praplaunamas acetonitrilu ir išdžiovinamas. Gaunama 19,7 dalys (66,9%) junginio. Papildomas junginio kiekis 1,2 dalys (4,1%) gaunamos iš sujungtų 2,2'-oksibispropano sluoksnių. Viso gaunama 20,9 dalių (71%) etil-4-[[4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-7-benzofuranil]karbonil]amino]-1-piperidinkarboksilato, lyd. temp. 158,6°C (tarp. jung. 10).

b) 18,4 dalių tarpinio junginio 10 ir 28,0 dalių natrio hidroksido 125 dalyse 2-propanolio tirpalas 4 valandas maišomas virimo temperatūroje. Po to tirpiklis išgarinamas ir pakeičiamas 100 dalių vandens. Mišinys vėl išgarinamas, o liekana 15 min. maišoma su 100 dalių vandens, šildant vandens vonioje. Mišinys atšaldomas, nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir ištirpinamos verdančiame 2-propanole. Į tirpalą pridedama 400 dalių vandens. Tirpalas atšaldomas, o išsikristalizavęs junginys nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas. Gaunama 12,35 dalys (83,5%) 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-(4-piperidinil)-7-benzofurankarboksamido, lyd. temp. 190,3°C (tarp. jung. 11).

Visus 1 lentelėje pateikiamus junginius galima gauti analogišku būdu.

1 lentelė



Tarpinio junginio Nr.	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
11	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190.3°C
12	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	158.5 °C
13	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	137.5 °C
14	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	170.8 °C
15	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	173.6 °C
16	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	-
17	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	126.3 °C
18	H	NH-CH(CH ₃) ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-

4 Pavyzdys

Į maišomą ir šaldomą (ledo vonioje) 20 dalių (-)-(R)-tetrahydro-2-furanmetanolio 39,2 dalių piridino mišinį sulašinama 24,7 dalys metansulfochlorido. Mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje. Į reakcijos mišinį pridedama dichlormetano ir mišinys praplaunamas 1 N HCl tirpalu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje

(silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (99,5:0,5)). Išvalyta frakcija išgarinama. Gaunama 26,7 dalys (75,6%) (-)-(R)-tetrahidro-2-furanmetanolio metansulfonato (esterio); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 15,78$ (konc. = 1% $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-e}$) (tarp. jung. 19).

Analogišku būdu gaunamas (+)-(5)-tetrahidro-2-furanmetanolio metansulfonatas (esteris); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 16,17^\circ$ (konc. = 1% $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-e}$) (tarp. jung. 20).

5 Pavyzdys

Į 10 dalių 3-(cikloheksiloksi)-1-propanolio 160-yje dichlormetano tirpalą pridedama 11,2 dalių N,N-dietiletanamino ir sulašinama 8,14 dalių metansulfonilo chlorido. Mišinys 9 val. maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praplaunamas Na_2CO_3 (vand.) ir vandeniu, po to išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (99:1)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos išgarinamos kartu su metilbenzenu. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 8,6 dalys (57,8%) 3-cikloheksiloksi-1-propanol-metansulfonato (esterio) (tarp. jung. 21).

6 Pavyzdys

5,5 dalių 3,3-bis(4-fluorfenil)-1-propanolio ir 2,92 dalių tionilchlorido 39,9 dalyse dichlormetano tirpalas 4 val. maišomas 60°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, po to sumaišomas su metilbenzolu ir dar kartą išgarinamas. Nuosėdos ištirpinamos etilacetate, o tirpalas praplaunamas Na_2CO_3 (vand.), vandeniu ir NaCl (sočiu), po to išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}/n$ -heksanas (2:98)). Išvalyta frakcija išgarinama. Gaunama 4,5 dalys (76,7%) 1-[3-chloro-1-(4-fluorfenil)propil]-4-fluorbenzeno (tarp. jung. 22).

B. Galutinių junginių sintezė

7 Pavyzdys

2,96 dalių tarp. jung. 11, 3,2 dalių natrio karbonato ir 160 dalių 4-metil-2-pentanono tirpalas 30 min. maišomas virimo temperatūroje, naudojant vandens atskyrėją. Į šį tirpalą pridedama 3,6 dalys tetrahidro-2-furanmetanol-metansulfonato (esterio) ir visas mišinys 48 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys ištirpinamas dichlormetane ir gautas tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (99:5)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos kristalizuojamos iš acetonitrilo. Kristalai nufiltruojami ir išdžiovinami. Gaunama 1,63 dalys (42,9 %) 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido, lyd. temp. $175,4^\circ\text{C}$ (jung. 3).

8 Pavyzdys

3,09 dalių tarp. jung. 12, 3,28 dalių natrio karbonato ir 160 dalių 4-metil-2-pentanono mišinys maišomas virimo temperatūroje, naudojant vandens atskyrėją. Po to pridedamos 2,74 dalys 6-(2-chloretil)-7-metil-5H-tiazol-[3,2-a]-pirimidin-5-ono ir 0,1 dalis kalio jodido ir visas mišinys 36 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos atskiriamos trichlormetanu ir vandeniu. Organinė frakcija atskiriama, praplaunama vandeniu, išdžiovinama, filtruojama ir išgarinama. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos virinamos acetonitrile. Produktas atšaldomas, nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 2,7 dalys (53,8%) 5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-

[2-(7-metil-5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]-pirimidin-6-il)etil-[4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamido; lyd. temp. 211,8°C (jung. 2).

9 Pavyzdys

21,7 dalių tarpinio junginio 12, 5,7 dalių chloracetonitrilo, 9,2 dalių N,N-dietiletanamino ir 430 dalių N,N-dimetilformamido mišinys maišomas per naktį 60°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas ir į nuosėdas pridedama Na₂CO₃. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 kartus). Gauti ekstraktai išdžiovinami, nufiltruojami ir išgarinami. Iš nuosėdų paruošiama suspensija acetonitrile. Pirma frakcija nufiltruojama, o filtratas išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) (97:3)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos sumaišomos su acetonitrilu ir gaunama antra frakcija, po to abi frakcijos išdžiovinamos vakuume. Gaunama 22,1 dalys (90,5%) 5-amino-6-chloro-N-[1-(cianometil)-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-karboksamido, lyd. temp. 194°C (jung. 10).

10 Pavyzdys

4,3 dalių 2-(3-chloropropil)-2-metil-1,3-dioksolano, 7,4 dalių tarp. jung. 13, 4,7 dalių N,N-dietiletanamino, kalio jodido katalitinio kiekio ir 106 dalių N,N-dimetilformamido mišinys 17 val. maišomas 70°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas ir į nuosėdas pridedama Na₂CO₃ (vand.). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, ekstraktas išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas, po to išvalomas chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) (97:3)).

Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos sutrinamos su 2,2'-oksibiopropanu. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 2,1 dalis (20,2%) 4-amino-

5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-N-[1-[3-(2-metil-1,3-dioksolan-2-il)]propil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido, lyd. temp. 136,5°C (jung. 8).

11 Pavyzdys

6 dalių tarp. jung. 14, 1,13 dalių propennitrilo ir 78 dalių 2-propanolio mišinys 4 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos suspenduojamos 2,2'-oksibispropane. Gautos nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos vakuume, esant 60°C. Gaunama 6,8 dalys (96,6%) 5-amino-6-chloro-N-[1-(2-cianoetil)-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-karboksamido (jung. 25).

12 Pavyzdys

22 dalių junginio 10 356 dalyse tetrahidrofurano ir 79 dalių metanolio mišinys normaliam slėgyje ir kambario temperatūroje redukuojamas 6 dalimis Raney-nikelio katalizatoriaus. Po to katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas išgarinamas. Gautos nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) (93:7)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos sutrinamos su 2,2'-oksibispropanu, o po to maišomas nedideliame acetonitrilo kiekyje. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 14 dalių (63,0%) 5-amino-N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-karboksamido; lyd. temp. 130°C (jung. 11).

13 Pavyzdys

16,7 dalių jung. 55, 19 dalių kalio hidroksido ir 92 dalių 2-propanolio mišinys 3 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos išgarinamos vandens garais (du kartus) ir atskiriamos dalijamajame piltuve (dichlormetanas, metanolis, vanduo). Vandeninė frakcija atskiriama ir ekstrahuojama dichlormetanu. Sujungtos organinės frakcijos išdžiovinamos ir nufiltruojamos. Gaunama 8,3 dalys (65,1%) N-[1-(3-aminopropil)-4-piperidinil]-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofurankarboksamido hemihidrato; lyd. temp. 123,1°C (jung. 71).

14 Pavyzdys

[atšaldytą (ledo vonioje) 2,3 dalių jung. 11 ir 74 dalių trichlormetano mišinį pridedama 0,86 dalys N,N-dietiletanamino ir sulašinamas 0,77 dalių etilo chlorformiato tirpalas 40 dalių trichlormetano žemesnėje nei 10°C temperatūroje. Reakcijos mišinys 30 min. maišomas kambario temperatūroje, reakcijos mišinys praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH)NH₃) (95:5)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos kristalizuojamos iš acetonitrilo. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 1,4 dalys (30,7%) etil [2-[4-[(5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]-etil]karbamato; lyd. temp. 160,3°C (jung. 16).

15 Pavyzdys

3,67 dalių jung. 14, 1,85 dalių 2-chloro-1H-benzimidazolo, 4,7 dalių N,N-dimetilacetamido, kalio jodido katalitinio kiekio ir 2,10 dalių natrio karbonato mišinys 3 valandas maišomas 120°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas vandeniu, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2 kartus), o ekstraktai išdžiovinami, nufiltruojami ir išgarinami. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH)(NH₃) (95:5)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos paverčiamos etandikarboksirūgšties druska (1:2) etanolyje. Gautas produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 0,56 dalys (3,3%) 4-amino-N-[1-[2-(1H-benzimidazol-2-ilamino)etil]-4-piperidinil]-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofurankarboksamido etandikarboksi rūgšties (1:2) hemihidratu; lyd. temp. 211,7°C (jung. 70).

16 Pavyzdys

3,1 dalių 2-chloro-3-metilpirazino, 4,4 dalių jung. 14 ir 0,79 dalių kalcio oksido mišinys 24 val. maišomas 120°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas ir atskiriamas dalijamajame piltuve (dichlormetanas ir NH₄OH (prask.)). Vandeninis sluoksnis atskiriamas ir dar kartą ekstrahuojamas dichlormetane. Organiniai sluoksniai sujungiami, išdžiovinami, nufiltruojami ir išgarinami. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: CH₂Cl₂/CH₃OH)(NH₃) (98:2)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos sutrinamos su 2,2'-oksibispropanu. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas, gaunama 3,3 dalys (59,9%) 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-N-[1-2-[(3-metil-2-pirazinil)amino]etil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido; lyd. temp. 163,2°C (jung. 15).

17 Pavyzdys

Per 3,5 dalių tarp. jung. 11 19,8 dalyse etanolio ir 25 dalių vandens mišinį 1 valandą kambario temperatūroje leidžiamas dujinis oksiranas. Reakcijos mišinys išgarinamas, o nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ (95:5)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos kristalizuojamos iš acetonitrilo. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas vakuumė 70°C temperatūroje. Gaunama 1,64 dalys (40,2%) 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-(2-dihidroksietil)-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido; lyd. temp. 185,7°C (jung. 49).

18 Pavyzdys

Į 12,2 dalių jung. 8 ir 83 dalių vandens mišinį pridedama 1,53 dalių sulforūgšties. Mišinys maišomas 4.5 val. kambario temperatūroje, po to išpilamas į NH_4OH (prask.) ir ledo mišinį. Po to produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, o ekstraktas išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ (97:3)). Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos sutrinamos su 2,2'-oksibispropanu. Po to produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas. Gaunama 2,3 dalys (40,3%) 4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-N-[1-(4-oksopentil)-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido; lyd. temp. 119,2°C (jung. 9).

19 Pavyzdys

a) 7,6 dalių jung. 3, 5 dalių kalio acetato ir 158 dalių metanolio mišinys hidrinamas normaliaame slėgyje ir 50°C temperatūroje, esant 2 dalims 10% paladžio anglies katalizatoriui. Sureagavus apskaičiuotam vandenilio kiekiui, katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas išgarinamas. Gaunama 6,91 dalis (100%)

4-amino-2,3-dihidro-N-[1-[tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido (jung. 75).

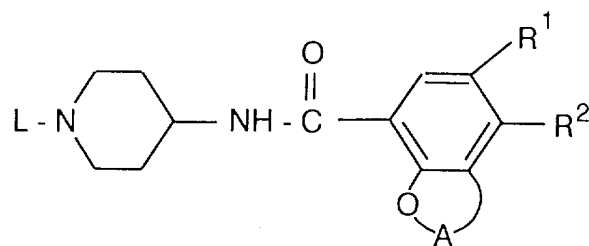
b) 8 dalių jung. 75,5 dalių 2-jodopropano, 3,1 dalies N,N-dietiletanamino ir 25,8 dalių heksametilfosforo triamido mišinys 20 val. maišomas 130°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas ir išpilamas į vandenį. Mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu, ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Nuosėdos apdorojamos 2,2'-oksibispropanu. Tirpalas filtruojamas, išgarinamas, o gautos nuosėdos apdorojamos 2-propanoliu. Kristalizavimo pagerinimui pridedama 2,2'-oksibispropano. Kristalinės nuosėdos nufiltruojamos ir ištirpinamos dichlormetane. Šis tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, nufiltruojamas ir išgarinamas. Gautos nuosėdos išvalomos chromatografinėje kolonėlėje (silikagelis, CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) (97:3)).

Išvalyta frakcija išgarinama, o nuosėdos paverčiamos etandikarboksirūgšties druska (1:1). Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas vakuume 60°C temperatūroje. Gaunama 0,3 dalys (2,7%) 2,3-dihidro-4-[(1-metiletil)-amino]-N-[1-[tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido etandionato (1:1), lyd. temp. 211,7°C (jung. 76).

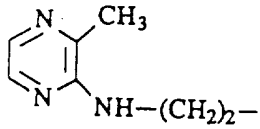
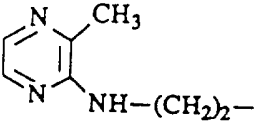
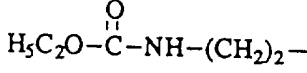
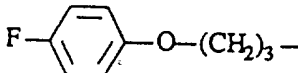
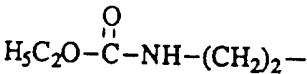
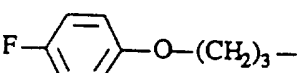
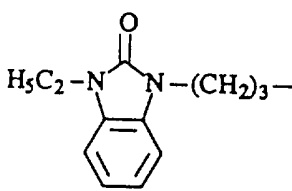
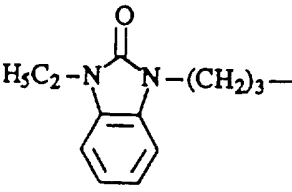
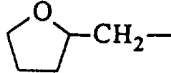
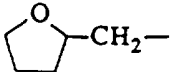
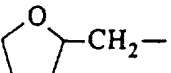
20 Pavyzdys

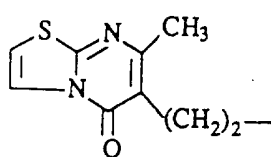
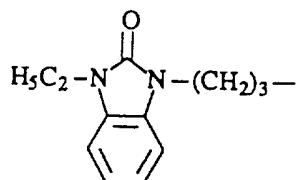
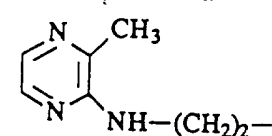
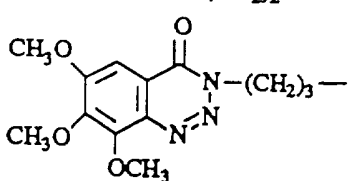
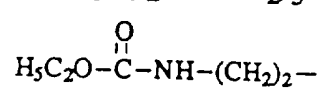
5 dalių jung. 63 ir 230 ml HCl 3N mišinys 1 val. maišomas virimo temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas ir išgarinamas. Nuosėdos maišomos 5 dalyse vandens. Po to produktas nufiltruojamas, perplaunamas nedideliu kiekiu vandens ir išdžiovinamas vakuume, esant 70°C temperatūrai. Gaunama 1,7 dalys (31,5%) 4-[[[5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]-amino]-1-piperidinbutano rūgšties monohidrochlorido monohidrato; lyd. temp. 204,5°C (jung. 68). Visi 2 ir 3 lentelėse pateikti junginiai gaunami tais pačiais būdais, kurie aprašyti 7-20 pavyzdžiuose.

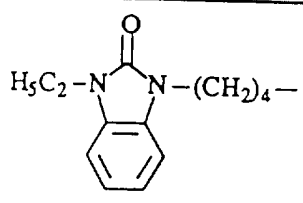
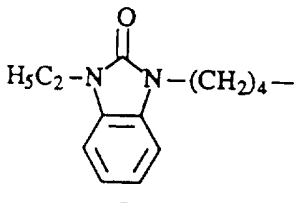
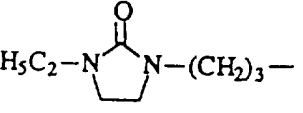
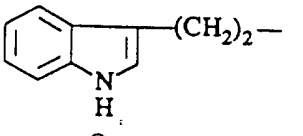
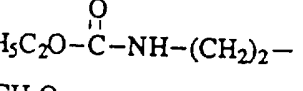
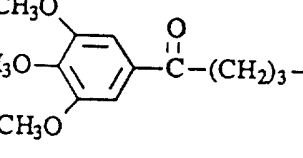
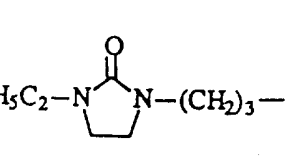
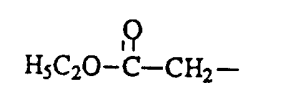
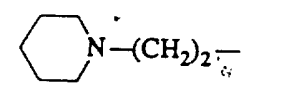
2 lentelė

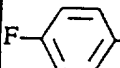
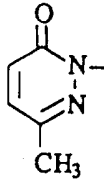
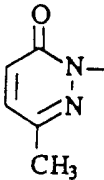


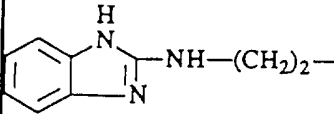
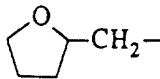
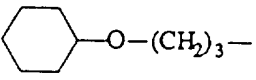
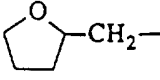
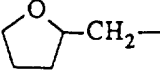
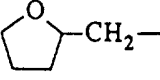
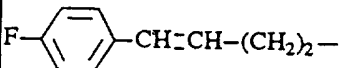
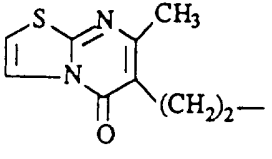
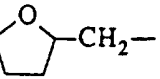
Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
1	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	121.0°C
2	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	211.8°C
3	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	175.4°C
4	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	139.8°C
5	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	137.4°C
6	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	111.2°C
7	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	104.9°C / H ₂ O
8	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	136.5°C
9	18		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	119.2°C

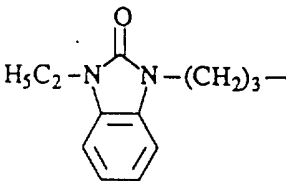
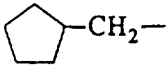
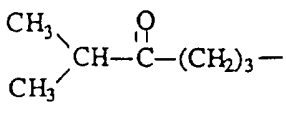
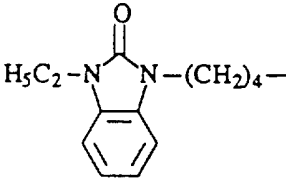
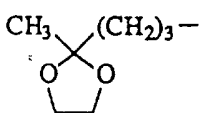
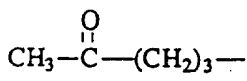
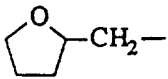
Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
10	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	194°C
11	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	130°C
12	16		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	178.8°C
13	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	110°C
14	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	155°C
15	16		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	163.2°C
16	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	160.3°C
17	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	131.0°C
18	14		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209.9°C
19	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	143.1°C
20	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	199.9°C
21	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	193.8°C / (COOH) ₂ 1/2 H ₂ O
22	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190.2°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 0.5%CH ₃ OH = -11.7°
23	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	191.6°C / (+)-(S) [α] _D ²⁰ 0.5%CH ₃ OH = +13.1°
24	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	175.7°C

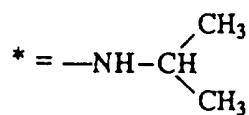
Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
25	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	155°C
26	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	182.8°C
27	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	227.8°C
28	8		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	222°C
29	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	203.5°C
30	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	149.8°C
31	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	157.8°C
32	16		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	152.5°C / 1/2H ₂ O
33	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	205.5°C
34	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
35	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	132.9°C / H ₂ O
36	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	195.0°C / HCl
37	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	133.3°C
38	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	166.1°C
39	9	NC-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	165.1°C
40	12	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	150.7°C
41	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	-

Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
42	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	148.7°C
43	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	155.6°C / HCl 3/2H ₂ O
44	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	182.0°C
45	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209.0°C
46	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	229.0°C / HCl
47	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	202.1°C / (COOH) ₂
48	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	192.9°C / (COOH) ₂ H ₂ O
49	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	185.7°C
50	9	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	197.9°C / (COOH) ₂ 1/2H ₂ O
51	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	98.8°C
52	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	250.5°C / 2HCl 1/2H ₂ O
53	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169.1°C
54	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169.0°C

Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
55	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	H	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	156.5°C / HCl H ₂ O
56	10	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	237.2°C / HCl
57	10	 N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	193.0°C
58	9	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	135.2°C
59	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	273.5°C / HCl 1/2H ₂ O
60	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	253.8°C / H ₂ O
61	7	 CH ₂ -	Cl	NH ₂	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	147.6°C
62	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	220.7°C / HCl
63	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	186.4°C / (COOH) ₂
64	9	 F-CH=CH-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	128.1°C / (E)
65	8	 N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	181.1°C
66	8	 N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	90.3°C
67	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	260.3°C / HCl 1/2H ₂ O
68	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	204.5°C / HCl H ₂ O
69	10	 F-CH=CH-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	208.9°C / HCl 3/2H ₂ O

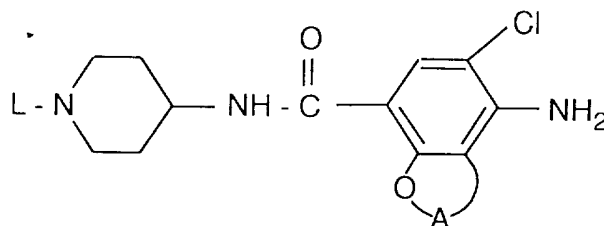
Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
70	15		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	211.7°C / 2(COOH) ₂ 1/2H ₂ O
71	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	123.1°C / 1/2H ₂ O
72	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	217.0°C / HCl 1/2H ₂ O
73	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	154.5°C / HCl H ₂ O
74	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	115°C
75	19a		H	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	-
76	19b		H	*	-O-(CH ₂) ₂ -	211.7°C / (COOH) ₂
77	9		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134.8°C / (E)
78	8		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	97.7°C
79	10	H ₃ C ₂ O-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	122.6°C
80	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	128.6°C
81	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	119.0°C
82	10	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	215.4°C / HCl
83	9	NC-CH ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
84	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
85	10	CH ₃ -C(=O)-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	208.5°C / HCl
86	13	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	2 HCl
87	9	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134.0°C
88	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	193.4°C / HCl

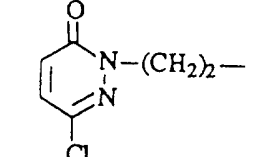
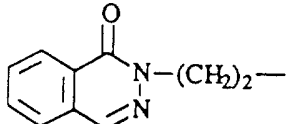
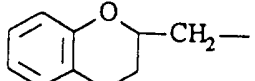
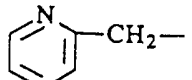
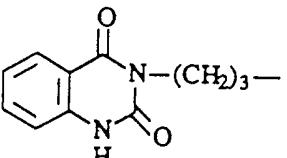
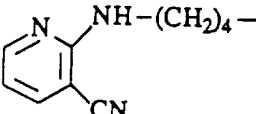
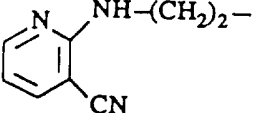
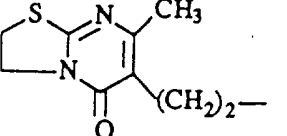
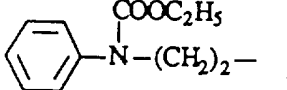
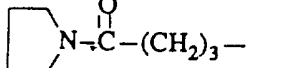
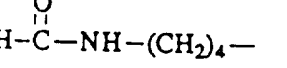
Eil. Nr.	Jung Nr.	L	R ¹	R ²	-O-A-	Lyd. temp.
89	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	141.5°C
90	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	131.8°C
91	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126.0°C
92	10		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	104.5°C
93	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	112.8°C
94	9	NC-CH ₂ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	208.6°C
95	8		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	117.0°C
96	18		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	89.1°C
97	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126.5°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 1%CH ₃ OH = -11.8°

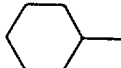
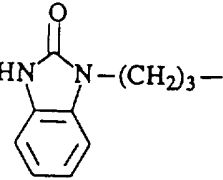
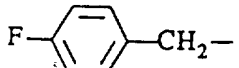
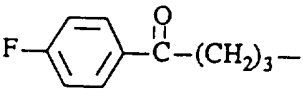
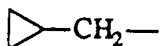
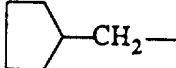


Junginiai, išvardyti 3 lentelėje yra gaunami panašiu būdu kaip aprašyti bet kuriame 7-20 pavyzdyje.

3 lentelė



Eil. Nr.	L	-O-A-
98	 <chem>O=C1C=CC(=C1)N(NCC)C=C1C=CC(=C1)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
99	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
100	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
101	 <chem>O=C1C=CC(=C1)N(NCC)C=C1C=CC(=C1)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
102	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
103	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
104	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
105	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
106	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
107	CH ₃ O-(CH ₂) ₃ -	-O-(CH ₂) ₃ -
108	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -
109	(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₂ -	-O-(CH ₂) ₃ -
110	(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₄ -	-O-(CH ₂) ₃ -
111	 <chem>O=C1C=CC2=C1C=CC(=C2)N1C=CC(=C1)N1</chem>	-O-(CH ₂) ₃ -

Eil. Nr.	L	-O-A-
112	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
113	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
114	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
115		$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
116	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
117		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
118		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
119		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
120	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
121		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
122		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

C. Farmakologiniai pavyzdžiai

Šio išradimo junginiai pasižymi stimuliuojančiu poveikiu skrandžio-žarnyno sistemai ir ypač storosios žarnos susitraukimams, ką patvirtina tyrimų rezultatai.

21 Pavyzdys

Poveikis storosios žarnos susitraukimams.

Eksperimentas vykdomas pagal metodiką, aprašytą The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 776-783 (1985). 4,5 cm ilgio storosios žarnos segmentai vertikaliai pakabinami su 2g apkrova 100-e ml De Jalon tirpalo (5,6 mM KCl; 0,54 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 5,9 mM NaHCO_3 ; 154,1 mM NaCl; 2,8 mM gliukozės), kuris 37,5°C temperatūroje veikiamas 95% O_2 ir 5% CO_2 dujų mišiniu. Susitraukimai matuojami izotoniškai HP 7 DCDT-1000, JSID nukrypimo kontrolės davikliu.

20 minučių stabilizuojama, po to per 15 min. įvedama $3,4 \times 10^{-6}$ M metacholino. Po to, kai atgaminami žarnos susitraukimai, į tirpalą įvedama tiriamo junginio. Bandymas tęsiamas 10 min., o junginio efektyvumas išreiškiamas atitikimu maksimalios koncentracijos sukeltos $3,4 \times 10^{-6}$ M metacholino. Procentinis atitinkamo (I) formulės junginio efektyvumas pateikiamas 4 lentelėje.

4 lentelė

Junginio Nr.	Dozė $3 \cdot 10^{-6}$ M	Dozė $3 \cdot 10^{-7}$ M
2	-	28
3	52	20
16	-	30
17	-	30
19	-	35
20	-	41
22	46	29
23	48	26
30	-	36
65	-	27
81	-	27

D. Kompozicijų pavyzdžiai

Šio išradimo farmacinės kompozicijos taikomos šiltakraujams žinduoliams dozės vienetais sistemiškai arba vietiniu būdu.

Aktyvus ingredientas (A.i.) - tai (I) formulės junginys, jo farmaciškai tinkamos rūgšties druskos stereocheminiai izomerai.

22 Pavyzdys

Peroraliniai tirpalai

9 g metil 4-hidroksibenzoato ir 1 g propil 4-hidroksibenzoato ištirpinama 4 l virinamo išvalyto vandens. 3 l šio tirpalo iš pradžių ištirpinama 10 g 2,3-dihidroksibutandikarboksirūgšties, o po to 20 g A.i. Po to į šį tirpalą supilamas likęs tirpalas ir į visą tirpalą pridedama 12 l 1,2,3-propantriolio ir 3 l 70%-nio sorbitolio tirpalo. 40 g natrio sacharino ištirpinama 0,5 l vandens, o po to pridedama po 2 ml aviečių ir agrastų esencijos. Abu tirpalai sumaišomi ir praskiedžiami vandeniu iki 20 l. Šio peroralinio tirpalo arbatiniame šaukštelyje (5 ml) yra 5 mg A.i. Tirpalas laikomas tinkamuose kontaineriuose.

23 Pavyzdys

Kapsulės

20 g A.i., 6 g natrio laurilo sulfato, 56 g krakmolo, 56 g laktozės, 0,8 g koloidinio silicio dioksido ir 1,2 g magnio stearato mišinys energingai maišomas. Gautu mišiniu pripildoma 1000 kietų želatininių kapsulių. Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg A.i.

24 Pavyzdys

Padengtos tabletės

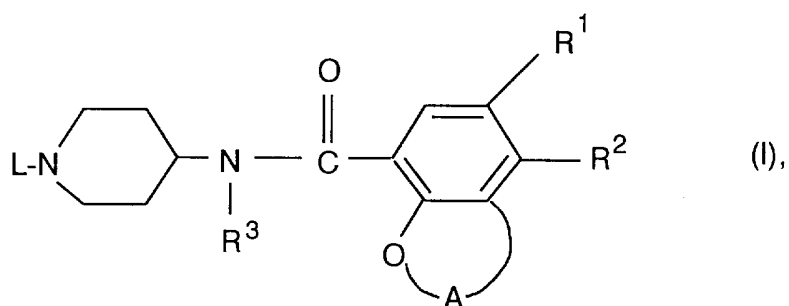
Tablečių paruošimas: 100 g A.i., 570 g laktozės ir 200 g krakmolo mišinys maišomas ir drėkinamas 5 g natrio dodecilo sulfato ir 10 g polivinpirolidono (Kollidon-K 90[®]) tirpalu 200 ml vandens. Miltelių mišinys praleidžiamas per sietą, išdžiovinamas ir vėl praleidžiamas per sietą. Po to pridedama 100 g mikrokristalinės celiuliozės (Avicel[®]) ir 15 g hidrinto aliejaus (Sterotex[®]). Gautas mišinys sumaišomas ir tabletuojamas. Gaunama 10000 tablečių. Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg A.i.

Padengimas

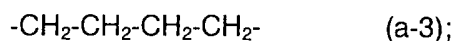
Į 10 g metilceliuliozės (Methocel 60 HG[®]) tirpalą 75 ml etanolio denatūrato pridedama 5 g etilceliuliozės (Ethocel 22 cps[®]) 150 mg dichlormetano. Į gaunamą tirpalą pridedama 75 ml dichlormetano ir 2,5 ml 1,2,3-propantriolio. 10 mg suminkštinto polietilenglikolio ištirpinama 75 ml dichlormetano. Šis mišinys sujungiamas su prieš tai esančiu tirpalu ir į jį pridedama 2,5 g magnio oktadekanoato, 5 g polivinilpirolidono ir 30 ml koncentruotos spalvotos suspensijos (Opaspray K-1-2109[®]) ir visas mišinys homogenizuojamas. Tabletės padengiamos gautu mišiniu specialiuose padengimo aparatuose.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-(4-piperidinil)(dihidrobzofuran arba dihidro-2H-benzopiran) karboksamidas, kurio formulė (I)



jo N-oksido, druskos arba stereocheminio izomero forma, kurioje A yra radikalas, kurio formulė:



kurioje vienas arba du vandenilio atomai (a-1), (a-2), (a-3) radikaluose gali būti pakeisti C_{1-6} alkilo radikalų;

R^1 yra vandenilis arba halogenas;

R^2 yra vandenilis, aminas, mono- arba di(C_{1-6} alkil)aminas arba C_{1-6} alkilkarbonilaminas;

R^3 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas;

L yra C_{3-6} cikloalkilas, C_{5-6} cikloalkanonas, C_{3-6} alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu, arba L yra radikalas, kurio formulė:



-Alk-X-R⁵ (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R⁷ (b-3), arba

-Alk-Y-C(=O)-NR⁹R¹⁰ (b-4),

kurioje kiekvienas alkilas yra C₁₋₆alkandiilas; ir

R⁴ yra vandenilis, cianas, C₁₋₆alkilsulfonilaminas, C₃₋₆cikloalkilas, C₅₋₆cikloalkanonas, arilas, di(aril)metilas arba heterociklas (Het);

R⁵ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, hidroksiC₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas arba Het;

X yra O, S, SO₂ arba NR⁶, kur R⁶ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas arba arilas;

R⁷ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas, arilC₁₋₆alkilas, di(aril)metilas, C₁₋₆alkiloksilas arba hidroksilas;

Y yra NR⁸ arba jungtis, o R⁸ yra vandenilis, C₁₋₆alkilas arba arilas;

R⁹ ir R¹⁰ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C₁₋₆alkilas, C₃₋₆cikloalkilas, arilas arba arilC₁₋₆alkilas arba R⁹ ir R¹⁰, sujungti su azoto atomu, gali sudaryti piperidinilo arba piperidinilo žiedą ir abu gali būti pakeisti C₁₋₆alkilu, aminu, arba mono- arba di(C₁₋₆alkil)aminu, arba R⁹ ir R¹⁰, sujungti su azoto atomu, turinčiu R⁹ ir R¹⁰, gali sudaryti piperazinilo arba 4-morfolinilo radikalą ir abu gali būti pakeisti C₁₋₆alkilu;

kiekvienas arilas, būdamas nepakeistu fenilu arba pakeistu fenilu su 1,2 arba 3 pakaitais, kiekvienas iš kurių nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, hidroksilo, C₁₋₆alkilo, C₁₋₆alkiloksilo, aminosulfonilo, C₁₋₆alkilkarbonilo, nitro, trifluormetilo, amino arba aminokarbonilo;

ir kiekvienas Het yra penkia- arba šešianaris heterociklinis žiedas, turintis 1,2,3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros ir azoto su sąlyga, kad nebūtų daugiau, kaip 2 deguonies ir/arba sieros atomai, o nurodytas penkia- arba šešianaris žiedas gali būti sujungtas su penkia- arba šešianariu karbocikliniu arba heterocikliniu žiedu, taip pat turinčiu 1,2,3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, sieros ir azoto, su sąlyga, kad žiede nebūtų daugiau kaip 2 deguonies ir/arba sieros atomai ir kad bendra heteroatomų suma biciklinėje sistemoje būtų mažesnė už 6, kai Het yra monociklinė sistema, tai jis gali turėti iki 4-ių pakaitų, o kai Het yra biciklinė

sistema, tai jis gali turėti iki 6 pakaitų; nurodyti pakaitai pasirinkti iš halogeno, ciano, trifluormetilo, C_{1-6} alkilo, arilo, C_{1-6} alkoksilo, aril C_{1-6} alkilio, C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkilo, hidroksi C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkiltio, merkaptio, nitro, amino, mono ir di(C_{1-6} alkil)amino, aril C_{1-6} alkilamino, aminokarbonilo, mono- ir di(C_{1-6} alkil)aminokarbonilo, C_{1-6} alkiloksikarbonilo, aril C_{1-6} alkiloksikarbonilo, bivalenčio radikalo $=O$ ir $=S$, su sąlyga, kad kai R^5 yra Het, tai Het prisijungia prie X per anglies atomą.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 yra vandenilis arba halogenas; R^2 yra vandenilis, aminos arba C_{1-6} alkilaminas; ir R^3 yra vandenilis.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad L yra C_{3-6} cikloalkilas arba C_{3-6} alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu; arba

L yra (b-1) formulės radikalas, kur R^4 yra vandenilis, cianas, C_{3-6} cikloalkilas, C_{5-6} cikloalkanonas, arilas, di(aril)metilas arba Het; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur X yra O, S arba NH, ir

R^5 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas, arilas arba Het; arba

L - (b-3) formulės radikalas, kur Y yra NR^8 arba jungtis, R^8 yra vandenilis arba arilas, ir R^7 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, arilas, C_{1-4} alkiloksilas arba hidroksilas, arba

L yra (b-4) formulės radikalas, kur Y yra NH arba vienguba jungtis, ir R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba R^9 ir R^{10} , sujungti su azoto atomu, turinčiu minėtus R^9 ir R^{10} , gali sudaryti pirolidinilo arba piperidinilo radikalą.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra (a-1) arba (a-2) formulės radikalas, kur anglies atomas gretutinis deguonies atomui yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem C_{1-4} alkilo pakaitais.

5. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad L yra C_{5-6} cikloalkilas arba C_{3-6} alkenilas, pasirinktinai pakeistas arilu; arba

L yra (b-1) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, ir R^4 yra cianas, C_{3-6} cikloalkilas, diarilmetilas arba Het; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, X yra O arba NH, ir R^5 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas, arilas arba Het; arba

L - (b-3) formulės radikalas, kur Alk yra C_{1-4} alkandiilas, Y - NH arba jungtis, ir R^7 yra C_{1-4} alkilas, arilas, C_{1-4} alkiloksilas arba hidroksilas.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Het yra pirolidinilas; piperidinilas; piridinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilu arba cianu; pirazinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilu; benzimidazolilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilu; arba indolilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilu; arba Het yra (c-1), (c-2) arba (c-4) formulės radikalas; arba Het yra (d-1), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-12), (d-13) formulės radikalas.

7. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Het yra tetrahidrofuranilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 1,3-dioksolanilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilas; pirolidinilas; piperidinilas; piridinilas, pasirinktinai pakeistas cianu; pirazinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; benzimidazolilas; indolilas; 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 2-okso-1-imidazolidinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 3,4-dihidro-4-okso-1,2,3-benzotriazin-3-ilas, pasirinktinai pakeistas trimis C_{1-4} alkiloksilo grupėmis; 1-okso-2-(1H)-ftalazinilas; 2,3-dihidro-5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]pirimidin-6-ilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]pirimidin-6-ilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu; 1,6-dihidro-6-okso-1-piridazinilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilu arba halogenu; ir 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-diokso-3-chinozolinilas.

8. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 yra vandenilis arba chloras; R^2 yra vandenilis, aminos arba (1-metiletil)aminas; R^3 yra vandenilis; ir L yra (b-1) formulės radikalas, kur R^4 yra cianas, ciklopentilas, tetrahydrofuranilas, piperidinilas, 7-metil-5-okso-5H-tiazol-[3,2-a]pirimidin-6-ilas; 3-etil-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilas; 1,6-dihidro-3-metil-6-okso-1-piridazinilas; arba

L yra (b-2) formulės radikalas, kur X yra O arba NH, ir R^5 yra vandenilis arba 4-fluormetilas; arba

L yra (b-3) formulės radikalas, kur Y yra NH arba vienguba jungtis, ir R^7 yra metilas, etoksilas arba 3,4,5-trimetoksifenilas.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamido;

(-)(R)-5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamido;

4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido;

(-)(R)-4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido;

(+)-(S)-4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido;

etil[2-[4-[(5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]amino]-1-piperidin]etil]karbamato;

5-amino-6-chloro-N-[1-[4-(3-etil-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazol-1-il)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-karboksamido;

etil-4-[[[(5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-il)karbonil]amino]-1-piperidin]butanoato;

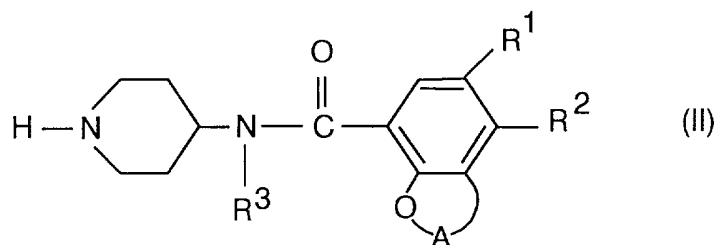
5-amino-6-chloro-3,4-dihidro-N-[1-(oksopentil)-4-pipiperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamido; arba

4-amino-5-chloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-N-[1-(4-oksopentil)-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamido, arba jo stereocheminiai izomerai arba farmaciškai tinkamos adityvios rūgščių druskos.

10. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra inertinis nešiklis ir kaip aktyvus ingredientas, stimuliuojantis skrandžio-žarnyno sistemos darbą kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-9 punktų.

11. (I) formulės junginiai pagal 1-9 punktus, skirti panaudoti šiltakraujų gyvūnų skrandžio-žarnyno ligų gydymui.

12. Junginiai, kurių formulė (II):



o taip pat jų N-oksidai, druskos arba stereocheminiai izomerai, kurioje A yra radikalas, kurio formulė:

-CH₂-CH₂- (a-1),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-2), arba

-CH₂-CH₂- $\dot{\text{C}}$ H₂-CH₂- (a-3),

kurioje vienas arba du vandenilio atomai (a-1), (a-2) ir (a-3) radikaluose gali būti pakeisti C₁₋₆alkilo radikalais;

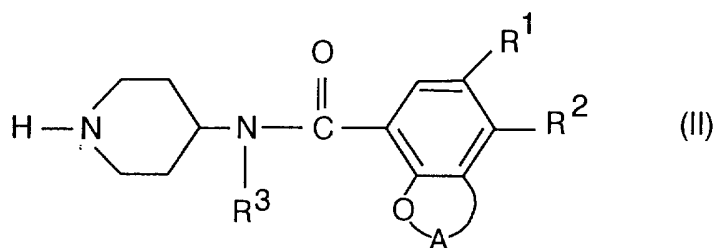
R¹ yra vandenilis arba halogenas;

R^2 yra vandenilis, aminos, mono- arba di(C_{1-6} alkil)aminas arba C_{1-6} alkilkarbonilaminas; ir

R^3 yra vandenilis, arba C_{1-6} alkilas, kaip tarpiniai junginiai, gaunant N-(4-piperidinil)(dihidrobenzofuran) arba dihidro-2H-benzopiran)karboksamidą ir stimuliuojantys skrandžio-žarnyno sistemą.

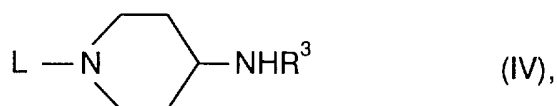
13. (I) formulės junginių pagal 1-9 punktus gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) H-D (II) formulės piperidiną N-alkilina

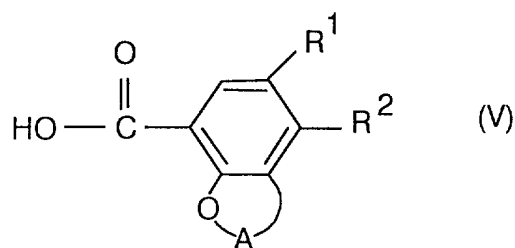


tarpiniu junginiu, kurio formulė L-W (III), kurioje W yra reaktyvi atskylanti grupė, o L pažymėta (I) formulėje, inertiniame tirpiklyje, pasirinktinai, dalyvaujant šarmams ir/arba jodo druskoms;

b) (IV) formulės piperidinaminas, kurio formulė



kurioje R^3 ir L yra pažymėti (I) formulėje, reaguoja su karboksirūgštimi (V) formulės:

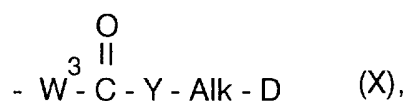


arba jos funkciniu dariniu, kurioje R^1 , R^2 ir A yra pažymėti (I) formulėje inertiniame tirpiklyje, pasirinktinai, dalyvaujant reagentams, galintiems sudaryti amidus;

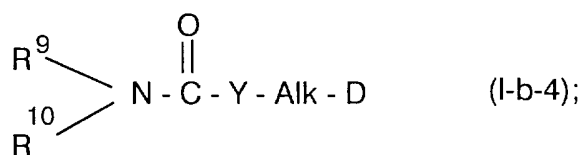
c) H-D (II) formulės tarpinį junginį redukciniai N-alkilina ketonais arba aldehidais, kurių formulė $L'=O$ (VI), kurioje $L'=O$ yra L-H formulės junginys, kuriame du heminaliniai vandenilio atomai C_{1-6} alkandiilo arba C_{3-6} cikloalkandiilio dalyje yra pakeisti $=O$ ir reakciją vykdo inertiniame tirpiklyje;

d) $R^{5-a}-W^1$ (VII) arba $R^{5-a}-X-H$ (VIII) formulės tarpinis junginys, kur R^{5-a} yra arilas arba Het, reaguoja su piperidinu, kurio formulė HX-Alk-D (1-b-2-a) arba W^2 -Alk-D, kur Alk ir X yra pažymėti (I) formulėje, o W^1 ir W^2 - abu yra reaktyvios atskylančios grupės ir reakciją vykdo inertiniame tirpiklyje ir gauna $R^{5-a}-X-Alk-D$ (1-b-2-b) formulės junginį;

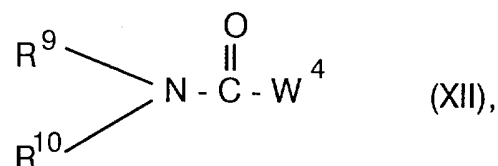
e) R^9-NH-R^{10} (XI) formulės aminas, kur R^9 ir R^{10} pažymėti (I) formulėje, reaguoja su tarpiniu junginiu formulės



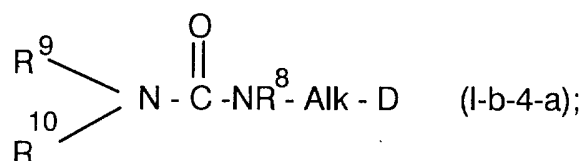
kurioje W^3 yra reaktyvi atskylanti grupė ir Y ir Alk pažymėti (I) formulėje. inertiniame tirpiklyje ir gauna (1-b-4) formulės junginį



f) (XII) formulės amidas



kurioje R^9 ir R^{10} pažymėti (I) formulėje, o W^4 yra reaktyvi atskylanti grupė, reaguoja su aminu formulės $\text{H}-\text{NR}^8-\text{Alk}-\text{D}$ (XIII), kurioje R^8 ir Alk pažymėti (I) formulėje, inertiniame tirpiklyje, gaunant (1-b-4-a) formulės junginį,



g) karboksirūgšties formulės R^7-COOH (XIV), kurioje R^7 pažymėta (I) formulėje, reaguoja su $\text{HNR}^8-\text{Alk}-\text{D}$ (XVIII) formulės aminu, kurioje R^8 ir Alk pažymėti (I) formulėje, inertiniame tirpiklyje, gaunant (1-b-3-a) formulės junginį

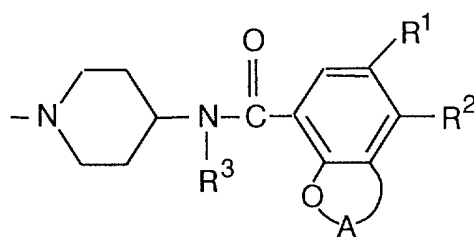


h) H-D (II) formulės piperidinas reaguoja su tarpiniu junginiu formulės $\text{R}^{4-a}-\text{C}_{2-6}\text{alkandiiil-H}$ (XV), kurioje R^{4-a} yra cianas, arilas arba Het, inertiniame tirpiklyje, gaunant $\text{R}^{4-a}-\text{C}_{2-6}\text{alkandiiil-D}$ (I-b-1) formulės junginį;

i) H-D (II) formulės piperidinas reaguoja su epoksidu



kurioje R^{5-b} yra H arba C_{1-6} alkilas, inertiniame tirpiklyje, gaunant $HO-CH(R^{5-b})-CH_2-D$ (I-b-2-c) formulės junginį, kurioje D yra radikalas formulės:



kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir A pažymėti (I) formulėje, arba, pasirinktinai, (I) formulės junginius paverčia vienus kitais žinomais funkcinių grupių pavertimo metodais ir, esant reikalui, (I) formulės junginius paverčia terapiškai aktyvia netoksiška laisva bazės forma, veikiant šarmu; ir/arba gauna jų N-oksidų arba stereocheminių izomerų formas.