

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3770**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 43/23,
A61K 31/075**

(21) Paraiškos numeris: **IP915**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4203731, 1987 10 27**

(31,32,33) Prioritetas: **864875, 1986 11 28, FI 8712437, 1987 05 27, GB**

(72) Išradėjas:

**Reijo Johannes Backstrom, FI
Kalevi Evert Heinola, FI
Erkki Honkanen, FI
Seppo Kalevi Kaakkola, FI
Pekka Juhani Kalrisalo, FI
Inge-Britt Yvonne Linden, FI
Pekka Toplas Maennistoe, FI
Erkki Aarne Olavi Nissinen, FI
Pentti Pohto, FI
Alno Kyllikki Pippuri, FI
Jarmo Johan Pystynen, FI**

(73) Patent savininkas:

Orion-yhtymä Oy, Orionintie 1, PL 65, SF-02101 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

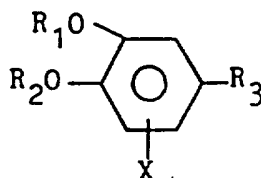
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Katecholio darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

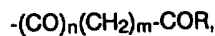
Farmakologiškai aktyvūs katecholio dariniai, kurių bendra formulė I:



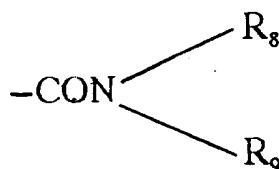
kurioje R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, galimai pakeistas acilas, galimai pakeistas aroilas arba alkilkarbamoidas, X yra elektroneigiamas pakaitas, toks kaip halogenas, nitro, ciano, žemesnysis alkilsulfonilas, sulfonamidas, trifluormetilas, aldehidas arba karboksilas ir R_3 yra alkilkarbonilas, aralkilidenkarbonilas arba karboksilo grupė arba grupė, išrinkta iš:



kurioje R_4 yra vandenilis, alkilas, ciano, karboksilas arba acilas ir R_5 yra vandenilis, amino, ciano, karboksilas, alkoksikarbonilas, karboksialkenilas, nitro, acilas, hidroksialkilas, karboksialkilas, COZ, čia Z yra galimai pakeistas heterociklo žiedas arba viena iš šių galimai pakeistų grupių; karbamoidas, aroilas arba heteroarilas, arba R_4 ir R_5 kartu suformuoja nuo penkių iki septynių narių pakeistą cikloalkanono žiedą:



kurioje n yra lygus 0-1, m yra lygus 0-7 ir R yra alkilas, hidroksilas, karboksialkilas, galimai pakeistas alkenas, galimai pakeistas heterociklo žiedas, alkoksi arba pakeistas aminos;



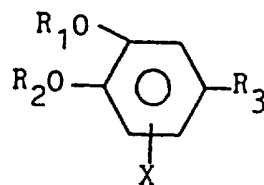
kurioje R_8 ir R_9 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis arba viena iš šių galimai pakeistų grupių; alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, aralkilo arba kartu suformuoja galimai pakeistą piperidilo grupę;



kurioje R_{10} yra pakeista alkilo grupė, ir jų gavimo būdas.

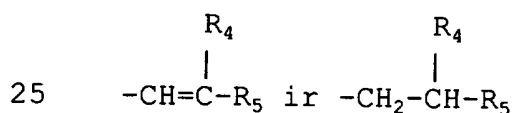
Šis išradimas apima farmakologiškai aktyvius katecholio darinius ir jų gavimo būdą, kurių bendra formulė I:

5



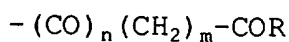
I,

- 10 kurioje R₁ ir R₂ nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, galimai pakeistas acilas aroilas, žemesnysis alkilsulfonilas arba alkilkarbamoilas arba kartu paimti sudaro žemesnįjį alkilideną arba cikloalkilideno grupę, X yra elektroneigiamas pakaitas,
- 15 toks kaip halogenas, nitro, ciano, žemesnysis alkilsulfonilas, sulfonamidas, aldehidas, karboksilas arba trifluormetilas ir R₃ yra vandenilis, halogenas, pakeistas alkilas, hidroksialkilas, amino, nitro, ciano, trifluormetilas, žemesnysis alkilsulfonilas, sulfonamidas, aldehidas, alkilkarbonilas, aralkilidenkarbonilas arba karboksilas, arba grupė, išrinkta iš:
- 20



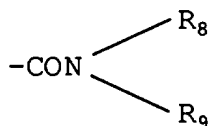
- kurioje R₄ yra vandenilis, alkilas, amino, ciano, karboksilas arba acilas ir R₅ yra vandenilis, amino, ciano, karboksilas, alkoksikarbonilas, karboksialkenilas, nitro, acilas, hidroksialkilas, karboksialkilas arba galimai pakeistas karboksamidas, karbamoilas arba aroilas arba heteroaroilas, arba R₄ ir R₅ kartu sudaro nuo penkių iki septynių narių pakeistą cikloalkanono žiedą:
- 30

35



kuriame n yra lygus 0 arba 1 ir m yra lygus 0 arba 1-7 ir R yra hidroksilas, alkilas, karboksialkilas, galimai pakeistas alkenas, alkoksi arba galimai pakeistas aminas

5



10 kur R_8 ir R_9 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis arba vienas iš galimai pakeistų grupių: alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, aralkilo arba kartu sudaro galimai pakeistą piperidilo grupę, ir

15 -NH-CO-R_{10}

kur R_{10} yra pakeista alkilo grupė.

20 Išradimas taip pat pateikia I formulės junginių paprastas druskas ir rūgščių adityvines druskas, tinkamas vartoti Parkinsono ligos gydymui:

25 GB patente Nr. 1188364 aprašytas chinolino darinių, turinčių pakeistas arba nepakeistas hidroksido grupes, gavimo būdas ir jų panaudojimas viščiukų apsaugai nuo kokcidiozės.

30 GB patente Nr. 1276966 aprašytas indolo darinių, turinčių benzeno žiede pakeistas arba nepakeistas hidroksilo grupes, gavimo būdas. Apie šių junginių paskirtį aprašyme nieko neminima.

35 EP-A-0081321 aprašyti 2-amino fenolių dariniai, pasižymintys 5-lipoksigenazės inhibuojančiomis savybėmis arba 5-lipoksigenazės ir tuo pačiu ciklooksigenazės inhibuojančiomis savybėmis. Šie junginiai tinkami kaip vaistai gydyti susirgimus, iššauktus leukotrienų, t.y.

alerginius bronchų ir plaučių susirgimus, alerginius šokus, alerginius uždegiminius susirgimus ir kt.

Išradime naudojama sąvoka "alkilas" kaip toks arba kitos grupės dalis apima iki 18 anglies atomų, geriau nuo 1 iki 8 anglies atomų, geriausiai nuo 1 iki 4 anglies atomų turinčius ir linijinės, ir šakotos grandinės radikalus. Čia naudojama sąvoka "žemesnysis alkilas" kaip toks arba kitos grupės dalis apima nuo 1 iki 7, geriau nuo 1 iki 4, geriausiai nuo 1 iki 2 anglies atomų turinčius ir linijinės, ir šakotos grandinės radikalus. Būdingi alkilo ir žemesniojo alkilo liekanų pavyzdžiai atitinkamai yra metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, tret.-butilas, pentilas, heksilas, oktilas, decilas ir dodecilas, įskaitant įvairius jų šakotų grandinių izomerus.

Sąvoka "alkenilas" ir "alkinilas" reiškia angliavandenilio liekaną, kuri buvo apibrėžta aukščiau sąvokai "alkilas", apimančią atitinkamai bent vieną dvigubą jungtį anglis-anglis ir trigubą jungtį anglis-anglis. Alkenilo ir alkinilo liekanos gali turėti iki 12, geriau nuo 1 iki 8, geriausiai nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Čia naudojama sąvoka "acilas" kaip toks arba kitos grupės dalis reiškia alkilkarbonilo arba alkenilkarbonilo grupę, alkilo arba alkenilo grupes, kaip apibrėžta aukščiau.

Čia naudojama sąvoka "aroilas" kaip toks arba kitos grupės dalis reiškia arilkarbonilo grupę, arilo grupę, kuri gali būti monociklinė arba biciklinė grupė, turinti nuo 6 iki 10 anglies atomų žiedinėje dalyje. Būdingi arilo grupių pavyzdžiai yra fenilas, naftilas ir panašiai.

Sąvoka "žemesnysis alkilidenas" reiškia grandinę, turinčią nuo 2 iki 8, geriau nuo 2 iki 4 anglies atomų. Panašiai sąvoka "cikloalkilidenas" reiškia ciklinio angliavandenilio grupę, turinčią nuo 3 iki 8, geriau nuo 5 iki 7 anglies atomų.

Čia naudojama sąvoka "alkoksi" kaip toks arba kitos grupės dalis apima aukščiau nusakytą alkilo liekaną, prijungtą prie deguonies atomo.

Sąvoka "cikloalkilas" apima sočiąsias ciklinio angliavandenilio grupes, turinčias nuo 3 iki 8, geriau nuo 5 iki 7 anglies atomų. Būdingi pavyzdžiai yra ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo ir adamantilo grupės.

Čia naudojama sąvoka "aralkilas" reiškia anksčiau nuskaitas alkilo grupes, turinčias arilo pakaitą. Būdingas pavyzdys yra benzilo grupė.

Čia naudojama sąvoka "halogenas" reiškia chlorą, bromą, fluorą arba jodą, ir chloras bei bromas yra tinkamesni.

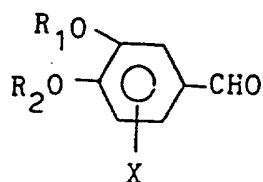
Čia naudojama sąvoka "galimai pakeistas", skirta įvairioms liekanoms, reiškia halogeno pakaitus, tokius kaip fluoras, chloras, bromas, jodas arba trifluormetilo grupės, alkoksi, arilo, alkil-arilo, halogen-arilo, cikloalkilo, alkilcikloalkilo, hidroksilo, alkilamino, alkanoilamino, arilkarbonilamino, nitro, ciano, tiolo arba alkiltiolo pakaitai. "Galimai pakeistos" grupės gali turėti nuo 1 iki 3, geriau nuo 1 iki 2, geriausiai 1 anksčiau minėtą pakaitą.

Čia naudojama sąvoka "heteroaroilas" arba "heteroarilas" arba "heteroalkilas" reiškia aukščiau nusakytą monociklinę arba biciklinę grupę, turinčią nuo 1 iki 3, geriau nuo 1 iki 2 N ir/arba O ir/arba S heteroatomų.

Būdingi pavyzdžiai yra morfolinilas, piperidilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirolilas, chinolinilas ir chinolilas.

- 5 Šis išradimas taip pat apima I formulės junginio gavimo būdus. Pagal šį išradimą I formulės junginiai gali būti gauti, pavyzdžiui, kondensuojant aldehydą, atitinkantį II formulę:

10

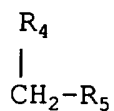


II,

15

kurioje R_1 , R_2 ir X atitinka anksčiau nurodytas reikšmes, esant rūgštinei arba bazinei katalizei su junginiu, atitinkančiu III formulę:

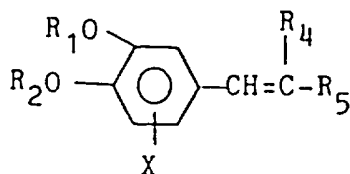
20



III

- 25 turinčiu aktyvią metilo arba metileno grupę ir čia R_4 ir R_5 yra anksčiau nusakytos reikšmės, be to, gaunamas junginys, atitinkantis Ia formulę:

30



Ia,

- 35 kurioje R_4 ir R_5 yra anksčiau nusakytos reikšmės ir kuriame dvigubas ryšis gali būti pasirinktinai redukuotas į paprastą ryšį.

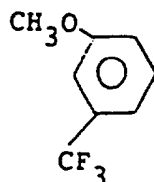
Pagal šią išradimą II formulės junginiai yra ne tik vertingi vaistai, bet taip pat gali būti nauji vertingi tarpiniai produktai kitų vertingų produktų gavimui.

5 II formulės junginiai, kuriuose X yra ciano grupė, gali būti gauti iš atitinkamų junginių, kuriuose X yra ha-
logenas, o geriau, jei bromas, toliau šiuos junginius
apdorojant vienvalenčio vario cianidu poliniame apro-
toniniame tirpiklyje, tokiam kaip piridino, N-me-
10 tilpirolidono arba N,N-dialkilformamido, padidintoje
temperatūroje (100-200°C).

Atitinkamai, II formulės junginiai, kuriuose X yra 5-
ciano grupė, gali būti gauti formilinant 2,3-dihidroks-
15 sibenzonitrilą heksametilentetraminu.

II formulės junginiai, kuriuose X yra 5-trifluorme-
tilas, gali būti gauti 3-metoksitrifluormetilbenzeną,
atitinkantį XIV formulę:

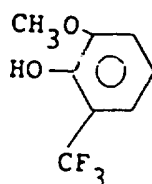
20



XIV

25

apdorojant pirmiausia butilličiu, po to trimetilboratu,
o vėliau skruzdžių perrūgštimi, ir gaunamas junginys,
30 atitinkantis XV formulę:

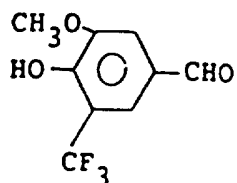


XV

35

Gautas junginys formilinamas heksametilentetraminu tri-
fluoracto rūgštyje ir gaunamas junginys, atitinkantis
XVI formulę:

5

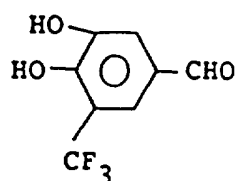


XVI

10

Šis junginys, jei norima, demetilinamas, pavyzdžiui,
boro tribromidu ir gaunamas junginys, atitinkantis XVII
formulę:

15

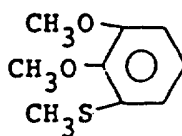


XVII

20

II formulės junginiai, kuriuose X yra 5-metilsulfonilo
grupė, gali būti gauti iš 2,3-dimetoksitioanizolo, ati-
tinkančio XVIII formulę:

25



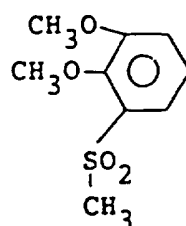
XVIII

30

Pirmiausia šis junginys apdorojamas, pavyzdžiui, acto
perrūgštimi ir gaunamas sulfonas, atitinkantis XIX
formulę:

35

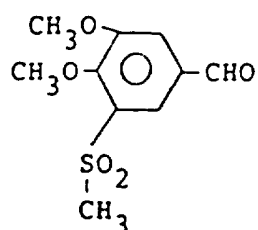
5



XIX

10 po to šis junginys formilinamas heksametilentetraamino trifluoracto rūgštyje ir gaunamas junginys, atitinkantis XX formulę:

15

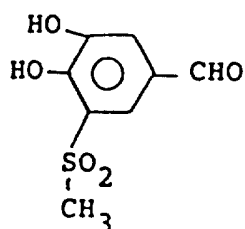


XX

20

Norint, šį junginį galima demetilinti (HBr arba BBr₃) ir gauti junginį, atitinkantį XXI formulę:

25



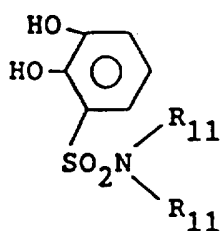
XXI

30

II formulės junginys, kuriame X yra sulfonamido grupė, gali būti gautas formilinant 2,3-dihidroksibenzensulfonamidą, atitinkantį XXII formulę:

35

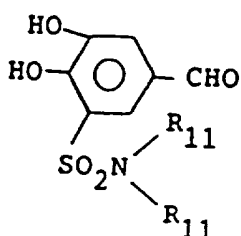
5



XXII,

10 kurioje R_{11} yra vandenilis arba alkilas ir gaunamas junginys, atitinkantis XXIII formulę:

15

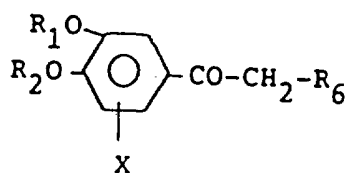


XXIII

20

Atitinkamai, pagal šią išradimą I formulės junginiai gali būti gauti iš ketono, atitinkančio IV formulę:

25

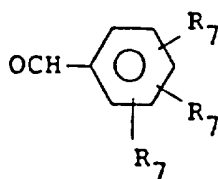


IV,

30

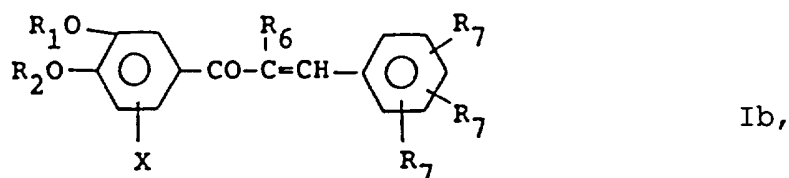
kurioje R_1 , R_2 , X yra anksčiau nusakytos reikšmės, o R_6 yra vandenilis arba alkilas, kondensuojant su aldehidu, atitinkančiu V formulę:

35



V,

kurioje R_7 yra vandenilis, alkilas, alkoksi arba di-alkilamino grupė, ir gaunamas junginys, atitinkantis Ib formulę:



10

kurioje R_1 , R_2 , X, R_6 ir R_7 yra anksčiau nusakytos reikšmės.

15

Atitinkamai, I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra pakeista alkilo grupė, gali būti Friedel-Craft'so reakcija iš junginio, atitinkančio VI formulę:



25

kurioje R_1 ir R_2 yra anksčiau nusakytos reikšmės, reaguojant VI formulės junginiui, dalyvaujant aliuminio chloridui arba su ciklinės rūgšties anhidridu, atitinkančiu VII formulę:



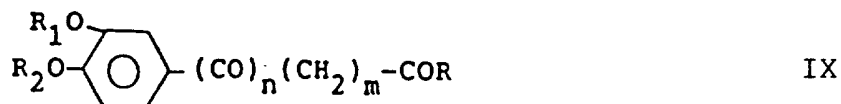
kurioje m yra lygus 1-7, arba alternatyviai, su dikarboksilo rūgšties esterio chloridu, atitinkančiu VIII formulę:



5

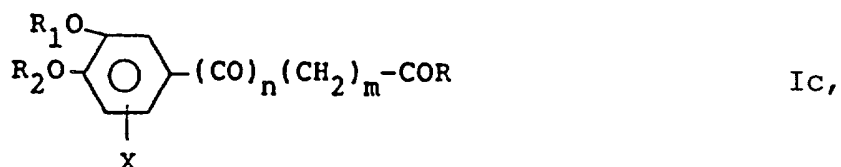
kurioje m yra lygus 0-7, n lygus 0-1 ir R yra anksčiau nusakyma reikšmė, Hal - tai halogeno atomas, ir gaunamas junginys, atitinkantis IX formulę:

10



15 kurioje aromatinis žiedas gali būti pakeistas X grupe, ir gaunamas junginys, atitinkantis formulę Ic:

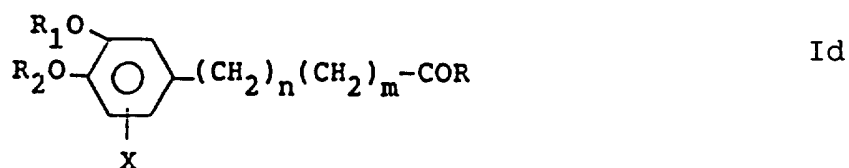
20



kurioje R, R₁, R₂ ir X yra anksčiau nuskaitos reikšmės.

25 Ic formulės junginiuose karbonilo grupė gali būti įprastais būdais redukuota iki metileno grupės (Clemmensen'o ir Wolff-Kischner'io redukcija) ir gautas junginys, atitinkantis Id formulę:

30



Pagal šį išradimą junginiai, kuriuose R_3 yra pakeista karbamido grupė, gali būti gauti reaguojant aktyvuotam benzoinės rūgšties dariniui, atitinkančiam X formulę:

5



10

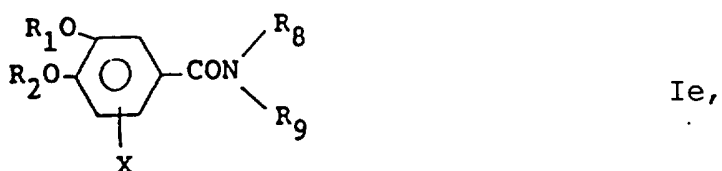
kurioje R_1 , R_2 ir X yra anksčiau nusakytos reikšmės, o Y yra halogenas arba kuri nors kita aktyvuojanti grupė, su aminu, atitinkančiu XI formulę:

15



kurioje R_8 ir R_9 yra anksčiau nusakytos reikšmės, ir gaunamas junginys, atitinkantis Ie formulę:

20



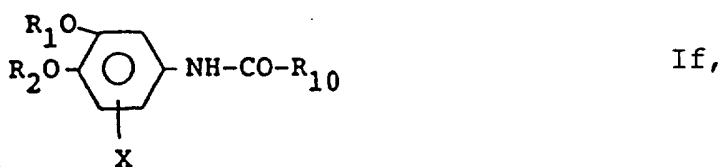
25

kurioje R_1 , R_2 , X, R_8 ir R_9 yra anksčiau nusakytos reikšmės.

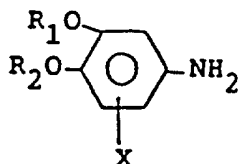
30

I formulės junginiai, kuriuose R_3 yra acilinta amino grupė, atitinkantys If formulę:

35

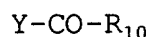


kurioje R_1 , R_2 , X ir R_{10} yra anksčiau nusakytos reikšmės, gali būti gauti reaguojant anilino dariniui, atitinkančiam XII formulę:



XII,

kurioje R_1 , R_2 ir X yra anksčiau nusakytos reikšmės, su aktyvuotu karboksilo rūgšties dariniu, atitinkančiu XIII formulę:



XIII,

kurioje Y ir R_{10} yra anksčiau nusakytos reikšmės.

Išradimas taip pat apima kompozicijas, kuriose I formulės junginiai gali būti naudojami kaip aktyvūs vaistai. Kompozicijų sudėtyje gali būti vien tik I formulės junginių arba jie gali būti sumaišyti kartu su kitais vaistais. Parkinsono ligos gydymui I formulės junginiai yra naudojami kartu su levodopa, kiekvienas atskirai savo kompozicijoje arba vienos kompozicijos mišinyje. Taip pat gali būti įjungti periferiniai dopa dekarboksilazės (DDC) inhibitoriai, tokie kaip karbi-dopa arba benzerazidas, nors jie nėra būtini.

Junginiai pagal šį išradimą gali būti pateikti įvairiomis vaistų formomis ir skiriami vartoti bet kuriuo tinkamu enteraliniu ir parenteraliniu būdu. Tokios dozavimo formos, kaip tabletės, piliulės, skysčiai, injekcijos ir t.t. gali būti pagamintos šioje srityje žinomais būdais. Šių formų įvairių savybių modifikavimui galima naudoti bet kokius farmakologiškai priimtinus priedus, lubrikantus, nešiklius ir t.t.

Katechol-O-metiltransferazė (COMT) katalizuoja metilo grupės pernešimą nuo S-adenozil-L-metionino prie katecholio struktūros junginių grupės. Šis fermentas yra svarbus ekstraneurininėje katecholaminų ir katecholinės struktūros vaistų inaktyvacijoje. COMT yra vienas iš pačių svarbiausių fermentų, įtrauktų į katecholaminų metabolizmą. Ji yra daugelyje audinių, periferinėje bei centrinėje nervų sistemoje. Aktyviausia ji yra kepenyse, žarnyne ir inkstuose. COMT gali būti tirpi arba įterpta į membraną. Tikslus abiejų formų pobūdis nėra sukurtas.

Sergant Parkinsono liga yra pažeidžiami dofaminerginiai neuronai, o labiausiai - nigrostriataliniai neuronai, dėl to cerebraliniuose bazaliniuose ganglijuose atsiranda dopamino deficitas. Ši deficitą galima kompensuoti levodopa, kuri centrinėje nervų sistemoje, veikiant DDC, virsta dopaminu.

Šiuo metu gydymas levodopa visada yra papildomas periferinės DDC inhibitoriumi tam, kad būtų inhibuotas pernelyg greitas dopamino susidarymas, ko pasekoje padidėja cerebralinės levodopos koncentracija ir sumažėja periferiniai šalutiniai dopamino efektai. DDC papildymui COMT metabolizmas veikia levodopą, paversdamas ją į 3-O-metildopą (3-OMD). 3-OMD lengvai prasiskverbia per kraujo-smegenų barjerą per aktyvią pernešimo sistemą. Ji pati yra terapiškai neefektyvi ir suskaidoma, palyginus su levodopa. 3-OMD kaupiasi audiniuose, nes jos skilimo periodas yra žymiai didesnis (apie 15 valandų) nei levodopos (apie 1 valandą). Didelis COMT aktyvumas tiksliai koreliuoja su mažu levodopos aktyvumu, nežiūrint to, kad dalyvauja periferinės DDC inhibitorius.

Monoamino oksidazės papildymui COMT yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis aminų metabolizme. COMT inhi-

bitoriai, inhibuodami endogeniniais aminais (dopaminu, noradrenalinu, adrenalinu) metabolizmą smegenyse, sulėtina šių junginių skilimą. Todėl jie gali būti tinkami gydant nuo depresijos.

5

Sėkmingai inhibuojant periferinę COMT, COMT inhibitoriai levodopos metabolizmo eigą nukreipia per dekarboksilinimą, to pasekoje susidaro daugiau dopamino, svarbaus gydant hipertenziją ir širdies nepakankamumą.

10

Netikėtai buvo nustatyta, kad išradime pateikti junginiai yra labai efektyvūs COMT inhibitoriai. Jie suteikia daug naujų, iki tol nežinotų galimybių, gydant Parkinsono ligą. Taip pat naujieji junginiai gali būti taikomi gydant depresiją, širdies nepakankamumą, hipertenziją.

15

Naujieji COMT inhibitoriai, inhibuojantys 3-OMD susidarymą, gali sumažinti ilgalaikio levodopos naudojimo kenksmingą poveikį. Be to, gali būti sumažintos levodopos dozės. Buvo nustatyta, kad levodopos dozė gali sumažėti per pusę arba tapti lygi trečdaliui dozės, naudojamos be COMT inhibitorių. Levodopos dozavimas yra individualus, todėl sunku nustatyti tinkamiausią dozę, bet manoma, kad iš pradžių dienos dozės yra pakankamos visai mažos, t.y. 25-30 mg.

20

25

30

Išankstiniuose žinomo COMT inhibitoriaus n-butilgalato poveikio klinikinuose tyrimuose buvo nustatyta teigiama Parkinsono liga sergančiųjų pacientų reakcija n-butilgalatui. Tyrimai buvo nutraukti, nes n-butilgalatas yra labai toksiškas.

35

COMT inhibavimo efektyvumas šio išradimo junginiais buvo tiriamas, naudojant žemiau pateiktas eksperimentines metodikas.

COMT aktyvumo in vitro nustatymas

- COMT aktyvumas in vitro buvo nustatytas fermentų preperatams, išskirtiems iš apie 100 g sveriančių Han: WIST žiurkių smegenų ir kepenų. Žiurkės buvo numarintos anglies dioksidu, o audiniai buvo pašalinti ir saugojami -85°C temperatūroje, iki fermentų aktyvumo nustatymo.
- 10 Fermento preparatas buvo paruoštas, homogeninant audinius 10mM fosfato buferiu, pH 7,4 (1:10 masės g/ml), turinčiu 0,5 mM ditiotreitolio. Homogenatas 20 minučių centrifuguojamas, esant 15000xG. Supernatantas pakartotinai 60 minučių centrifuguojamas, esant 100000xG. Visos procedūros buvo atliekamos $+4^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Paskutiniojo centrifugavimo (100000xG) metu gautas supernatantas panaudojamas tirpus COMT fermento nustatymui.
- 20 IK_{50} buvo nustatytas, matuojant COMT aktyvumą kelių vaisto koncentracijų reakcijos mišinyje, turinčiame fermento preparatą, 0,4 mM dihidroksibenzoinės rūgšties (substrato), 5 mM magnio chlorido, 0,2 mM S-adenozil-L-metionino ir COMT inhibitorių 0,1mM fosfatinio buferio, pH 7,4. Kontrolei COMT inhibitoriaus nepridėdavo.
- 25 30 minučių 37°C temperatūroje mišinys inkubuojamas, po to reakcija chloro perrūgštimi nutraukiama ir centrifuguojant pašalinamos iškritusios baltymo nuosėdos (4000xG per 10 minučių). Fermento aktyvumas buvo išmatuotas, nustatant 3-metoksi-4-hidroksibenzoinės rūgšties koncentraciją, susidariusią iš COMT substrato (dihidroksibenzoinės rūgšties), naudojant labai efektyvią skystinę chromatografiją (HPLC) ir elektrocheminį detektorių. Chromatografija vykdoma įpurškiant 0,02 μl pavyzdžio į 4,6 mmx150mm Sferisorb ODC kolonėlę (dalelių dydis 5 μm). Reakcijos produktai iš kolonėlės eliuojami 20%-iniu metanolio, turinčiu 0,1M fosfato, 20 mM citrinos rūgšties ir 0,15 mM EDTA, pH 3,2, esant srauto

greičiui 1,5 ml/min. Elektrocheminiu detektoriumi buvo nustatyta 0,9V įtampa Ag/AgCl elektrodo atžvilgiu. Reakcijos produkto, 3-metoksi-4-hidroksibenzoinės rūgšties, koncentracija palyginama su kontroliniais pavyzdžiais ir pavyzdžiais, turinčiais COMT inhibitorių. IK₅₀-tai koncentracija, sumažinanti COMT aktyvumą 50 %.

COMT inhibitoriaus in vivo veikimas

Su žiurkių Han: WIST patiniais buvo atliktas eksperimentas. Kontrolinė grupė gaudavo po 50 mg/kg karbidopos 30 minučių anksčiau nei levodopos (50 mg/kg). Taip pat bandomajai grupei duodavo 50 mg/kg karbidopos 30 minučių anksčiau nei levodopos +COMT inhibitorius. Vais-tai buvo įvedami per oraliai.

Mėginių atrinkimas

Apie 0,5 ml kraujo paimama iš uodegos arterijos. Mėginiui leisdavo ant ledo sukoaguluoti. Po to mėginys būdavo centrifuguojamas ir išskiriamas serumas. Serumą saugodavo -80°C temperatūroje, iki buvo nustatomos levodopos ir jos metabolito 3-OMD koncentracijos.

Levodopos ir 3-OMD koncentracijų nustatymas serume

Į apytiksliai 0,1 ml serumo pridedamas vienodas tūris 0,4M perchloro rūgšties, 0,1 % natrio sulfato, 0,01 % EDTA, turinčio dihidroksibenzilaminą kaip vidinį standartą. Mėginys išmaišomas ir saugomas ant ledo, po to centrifuguojant pašalinami baltymai (4000xG per 10 minučių) ir, panaudojant didelio efektyvumo skystinę chromatografiją su elektrocheminiu detektoriumi, nustatomos levodopos ir 3-OMD koncentracijos. Junginiai atskiriami 4,6mmx150mm Ultrasfera ODS kolonėlėje, panaudojant eliuentą, turintį 4 % acetonitrilą, 0,1M fosfato buferį, 20 mM citrinos rūgšties, 0,15 mM EDTA, 0,2 mM

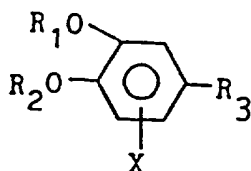
oktilsulfoninės rūgšties ir 0,2 % tetrahidrofolano, pH 2,8. Srauto greitis yra lygus 2 ml/min. Elektrocheminiu detektoriumi buvo nustatyta 0,8V įtampa Ag/AgCl elektrodo atžvilgiu. Tiriamųjų junginių koncentracijos buvo nustatomos, palyginant jų pikų aukščius su vidinio standarto aukščiais. Santykis buvo panaudotas kontrolinių žiurkių ir žiurkių, gavusių COMT inhibitorių, levodopos ir 3-OMD koncentracijoms serume apskaičiuoti.

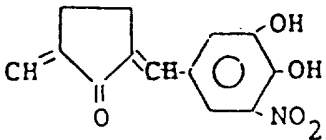
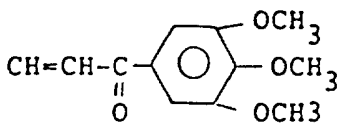
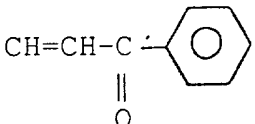
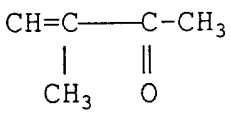
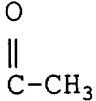
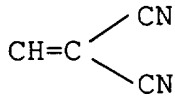
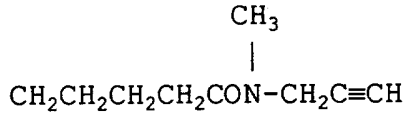
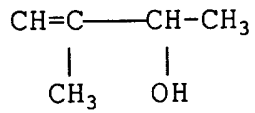
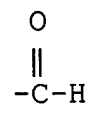
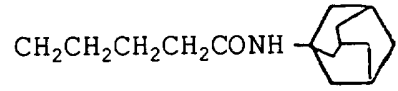
10 Rezultatai

Pagal išradimą geriausių COMT inhibitorių galia in vitro, palyginus su geriausių ir galingiausių žinomų standartinių junginių U-0521 galia, buvo daugiau nei 1000 kartų didesnė (1 lentelė). Peroraliniu būdu įvesti inhibitoriai labiau inhibuoja 3-OMD susidarymą serume, nei U-0521 (2 lentelė). Be to, standartinis junginys U-0521 prasiskverbia pro kraujo-smegenų barjerą ir inhibuoja hidroksilazės tirozino aktyvumą, blokuodamas gyvybiškai svarbių katecholaminų biosintezę. Priešingai kaip tik pasakytam, šio išradimo junginiai yra būdingi COMT ir nepakankamai gerai prasiskverbia per kraujo-smegenų barjerą.

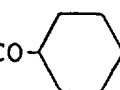
25 Rezultatai in vitro

1 lentelė



Junginio pavyzdys	R ₁	R ₂	X	R ₃	COMT inhiba- vimas smege- nų audiniuo- se (IK ₅₀ (nM))
79	H	H	5-NO ₂		3
11	H	H	5-NO ₂		5
8	H	H	5-NO ₂		6
6	H	H	5-NO ₂		12
109	H	H	5-NO ₂		16
5	H	H	5-NO ₂		20
27	H	H	5-NO ₂		20
16	H	H	5-NO ₂		23
110	H	H	5-NO ₂		24
28	H	H	5-NO ₂		27

1 lentelė (tęsinys)

Junginio pavyzdys	R ₁	R ₂	X	R ₃	COMT inhibi- vimas smege- nų audiniuo- se (IK ₅₀ (nM))
26	H	H	5-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH-CH(CH ₃) ₂	33
3	H	H	5-NO ₂	CH=CH-COOH	37
24	H	H	5-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	90
109	H	H	5-NO ₂	H	140
41	H	H	6-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	380
54	H	H	5-Cl	CONH- 	400
67	CH ₃ COCH ₃ CO		6-NO ₂	CO-N  -CO- 	750
U-0521	H	H	5-H	COCH(CH ₃) ₂	6000

2 lentelė

5

Rezultatai in vivo

Oralinė dozė	Junginys	Kontrolės 3-OMD koncentracija, %	
		1h	5h
30 mg/kg	pavyzdys 19	-99	-76
30 mg/kg	pavyzdys 110	-100	-65
30 mg/kg	pavyzdys 5	-96	-89

2 lentelė (tęsinys)

Oralinė dozė	Junginys	Kontrolės 3-OMD koncentracija, %	
		1h	5h
30 mg/kg	pavyzdys 6	-84	-49
30 mg/kg	pavyzdys 11	-58	-26
30 mg/kg	pavyzdys 8	-63	-34
100 mg/kg	pavyzdys 24	-86	-41
100 mg/kg	U-0521	-34	-14

5 Iš rezultatų matyti, kad šio išradimo junginiai yra daugiau nei 1000 kartų galingesni in vitro (lentelė 1), nei standartinis junginys U-0521. Peroraliniu būdu įvesti junginiai taip pat inhibuoja COMT in vivo žymiai geriau, nei standartinis junginys, o tai parodo, kad 3-OMD koncentracija serume sumažėja (2 lentelė). Be to

10 standartinis junginys U-0521 prasiskverbia pro kraujo-smegenų barjerą ir nebūdingai inhibuoja hidroksilazės tiroziną, o tai ypač svarbu katecholaminų biosintezės metu.

15 Naujojo junginio (pavyzdžiui, pagal 5 pavyzdį) ir kontrolinio junginio, neturinčio COMT inhibitoriaus.

Šio išradimo junginiai padidina levodopos biotinkamumą ir sumažina 3-OMD metaboliškumo kenksmingumą. Pakitimai, stebimi serume, atitinka 3-OMD ir levodopos koncentracijas smegenyse.

20

COMT inhibitavimo specifiškumas

25 Naujieji junginiai yra specifiniai COMT-inhibitoriai ir nėra kitų svarbių fermentų inhibitoriai. Tai parodyta

eksperimentuose in vitro., kurių atlikimo aprašymai pateikti anksčiau.

		IK ₅₀ (nM)					
Junginys		COMT	TH	DBH	DDC	MAO-A	MAO-B
pavyzdys	87	3	38000	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	11	5	18000	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	8	6	21000	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	6	12	50000	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	19	16	17500	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	5	20	21000	>50000	>50000	>50000	>50000
pavyzdys	111	24	50000	>50000	>50000	>50000	>50000

5

TH = tirozinhidroksilazė; DBH=dopamin β-hidroksilazė, MAO-A ir - B=monoaminoksidazė-A ir - B.

10 Pagal išradimą COMT inhibitoriai yra labai specifiniai. Jie efektyviai inhibuoja COMT, esant labai mažoms koncentracijoms, tuo tarpu kitų fermentų, priklausančių katecholaminų metabolizmui, inhibavimui būtina 1000-10000 kartų didesnė koncentracija. Standartinio junginio U-0521 inhibavimas TH ir COMT skiriasi tik 4 kar-

15 tus.

IK₅₀-tai koncentracija, inhibuojanti fermento aktyvumą 50 %.

20 Toksiškumas

Naujieji COMT inhibitoriai nėra toksiški. Pavyzdžiui LD₅₀, 3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-ono (11 pavyzdys), žiurkėms kaip oralinė suspensija, yra didesnė negu 2500 mg/kg.

25

1 pavyzdys

3-Nitro-5-[2-(4-piridil)vinil] katecholis

5 Tirpalas, turintis 2,0 g (0,011 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 2,23 g (0,024 mol) 4-pikolino 9 ml acto rūgšties anhidrido, 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po to pridedama apie 15 ml izopropanolio ir tirpalas atvėsina-
 10 mas iki 0°C, o tada kristalizuojasi galutinio produkto diacetilo darinys. Po filtravimo produktas suspenduojamas 100 ml 0,5N druskos rūgšties ir 1,5 val. virinama su grįžtamu šaldytuvu. Atvėsinus, nuosėdos nufiltruojamos, perplau-
 15 namos vandeniu ir acetonu ir džiovinamos. Išeiga 1,89 g (67 %), lydymosi temperatūra (lyd.t.) >350°C.

2 pavyzdys

3-Nitro-5-[2-(4-chinolil)vinil] katecholis

20 Dirbama pagal 1 pavyzdžio metodiką, naudojant 2,0 g (0,011 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 3,44 g (0,024 mol) 4-chinaldino. Išeiga 1,7 g (50 %), lyd. t. 250°C (skyla).

25

3 pavyzdys

4-Hidroksi-3-metoksi-5-nitrocina-
 mono rūgštis

30 Tirpalas, turintis 1,0 g 5-nitrovanilino ir 4,0 g malono rūgšties 10 ml piridino 80°C temperatūroje 50 valandų šildomas. Reakcijos mišinys atskiedžiamas vandeniu, parūgštinamas druskos rūgštimi, filtruojamas, perplaunamas vandeniu ir džiovinamas. Išeiga 0,44 g (36 %).
 35 ¹H-BMR spektras atitinka nurodytą struktūrą.

4 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5,W-dinitrostirolis

- 5 Tirpalas, turintis 3,66 g (0,02 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido, 366 g (0,06 mol) nitrometano ir 3,31 g amonio acetato 10 ml abs. etanolio, 6 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys atskiedžiamas vandeniu, parūgštinamas druskos rūgštimi ir
- 10 ekstrahuojamas metileno chloridu. Metileno chlorido ekstraktas perplaunamas vandeniu ir tirpiklis išgarrinamas vakuume. Likutis kristalizuojamas iš izopropanolio. Išeiga 1,9 g (40 %), lyd. t. 258-260°C.

15 5 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-nitro-w,w-dicianostirolis

- 20 Dirbama pagal 4 pavyzdžio metodiką, naudojant 3,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 3,0 g malonodinitrilo. Produktas kristalizuojamas iš metanolio-vandens mišinio, išeiga 1,9 g (50 %), lyd. t. 205-209°C.

6 pavyzdys

25

4-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-3-metilbut-3-en-2-onas

- 30 Tirpalas, turintis 0,5 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido 2,0 ml butanono, prisotinamas vandenilio chlorido dujomis. Tirpalas laikomas per naktį, o po to užpilama eteriu ir filtruojama. Produktas kristalizuojamas iš izopropanolio, išeiga 0,2 (30 %), lyd. t. 139-141°C.

35 7 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrobenziliden)-2,4-pentadionas

Tirpalas, turintis 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,00 g 2,4-pentadiono 10 ml tetrahidrofurano, prisotinto vandenilio chlorido dujomis. Per naktį tirpalas laikomas 5°C temperatūroje, po to filtruojamas ir perplaunamas eteriu. Išeiga 1,2 g (50 %), lyd. t. 175-178°C.

8 pavyzdys

10 3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

Tirpalas, turintis 0,55 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,36 g acetofenono 10ml metanolio, prisotinamas vandenilio chlorido dujomis. Per naktį tirpalas laikomas 5°C temperatūroje, po to filtruojamas ir perplaunamas metanolio. Išeiga 0,55 g (68 %), lyd. t. 192-195°C.

9 pavyzdys

20

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(4-metoksifenil)-prop-2-en-1-onas

25 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,8 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,5 g 4-metoksiacetofenono 20 ml tetrahidrofurano. Išeiga 1,88 g (60 %), lyd. t. 222-228°C.

10 pavyzdys

30

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)-prop-2-en-1-onas

35 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,8 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,8 g 3',4'-dimetoksiacetofenono 20 ml metanolio. Išeiga 1,7 g (50 %), lyd. t. 206-208°C.

11 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)-prop-2-en-1-onas

5

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 0,55 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,63 g 3',4',5'-trimetoksiacetofenono. Išeiga 0,50 g (44 %), lyd. t. 213-216°C.

10

12 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-onas

15

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,74 g 2'-hidroksiacetofenono. Išeiga 0,2 g (12%), lyd. t. 231-234°C.

20

13 pavyzdys

3-(3,4-Diacetoksi-5-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

25

Tirpalas, turintis 1,0 g produkto, gauto 8 pavyzdyje, 5,0 ml acto rūgšties anhidrido, 2 valandas virinamas su grižtamu šaldytuvu. Atvėsinus, produktas nufiltruojamas ir praplaunamas eteriu. Išeiga 0,73 g (68 %), lyd. t. 183-185°C.

30

14 pavyzdys

3-(3,4-Dibenzoiloksi-5-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

35

1,0 g produkto, gauto 8 pavyzdyje, ir 2,0 ml benzoilchlorido ištirpinami 5 ml tetrahidrofurano. Tetrahidrofuranas gerai išgarinamas, o likutis 2 valandas vi-

rinamas su grįžtamu šaldytuvu. Atvėsinus, mišinys užpilamas eteriu, produktas nufiltruojamas bei kruopščiai su etilmetilketonu ištrinamas. Išeiga 0,50 g (29 %), lyd. t. 206-210°C.

5

15 pavyzdys

3-(3-Pivaloiloksi-4-hidroksi-5-nitrofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-onas

10

1,0 g produkto, gauto 8 pavyzdyje, ištirpinamas 5 ml tetrahidrofurano, pridedama pivaloilo chlorido ir mišinys 16 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis kolonėlėje su silikageliu išvalomas, eliuentu naudojant tolueno - acto rūgšties - dioksano (18:1:1) mišinį. Produktas kristalizuojamas iš eterio, lyd. t. 148-150°C.

15

16 pavyzdys

20

4-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-3-metilbut-3-en-2-olis

1,8 g produkto, gauto 6 pavyzdyje, ištirpinamas 20 ml 1N NaOH tirpalo ir į jį pridedama 4,0 g natrio borhidrido nedideliame vandens kiekyje. Mišinys visą naktį maišomas, parūgštinamas druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas eteriu. Tirpiklis išgarinamas vakuume, o likutis išvalomas kolonėlėje su silikageliu, naudojant tolueno - acto rūgšties - dioksano (18:1:1) mišinį. Produktas kristalizuojamas iš dichlormetano-petrolinio eterio. Išeiga 0,80 g (44 %), lyd. t. 102-104°C.

25

30

17 pavyzdys

7-(3,4-Dihidroksi-5-nitrobenziliden)-8-ketononano rūgštis

35

Dirbama pagal 9 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,72 g 8-ketononano rūgšties. Išeiga 1,85 g (55 %), geltona klampi alyva.

5 18 pavyzdys

4'-hidroksi-3'-metoksi-5'-nitroacetofenonas

10 Į tirpalą, turintį 40 ml azoto rūgšties ($d=1,41$) ir 40 ml vandens, pastoviai aušinant (žemiau 7°C) ir maišant sulašinama 25,0 g 4'-hidroksi-3'-metoksiacetofenono. Po 0,5 valandos 0°C temperatūroje maišymo produktas nufiltruojamas, tada praplaunamas atskiesta azoto rūgštimi (1:1), o po to vandeniu. Išeiga 24,0 g (75 %).

15 Produkto ^1H -BMR spektras atitinka nurodytą struktūrą.

19 pavyzdys

3',4'-Dihidroksi-5'-nitroacetofenonas

20

Tirpalas, turintis 19,9 g produkto, gauto 18 pavyzdyje, 200 ml acto rūgšties ir 200 ml 48 %-inės bromo vandenilio rūgšties, 5 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, reakcijos mišinys papildomas 500 ml prisotintu natrio sulfato tirpalu ir paliekamas 5°C temperatūroje

25 nakčiai. Tirpalas ekstrahuojamas eteriu. Eterio fazė perplaunama 200 ml vandens, džiovinama ir tirpiklis išgarinamas vakuume. Likutis kristalizuojamas iš izopropanolio. Išeiga 10,2 g (55 %), lyd. t. $155-159^{\circ}\text{C}$.

30

20 pavyzdys

1-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-onas

35

Tirpalas, turintis 0,5 g produkto, gauto 19 pavyzdyje, ir 0,38 g 4-dimetilaminobenzaldehido 5 ml metanolio,

prisotinamas vandenilio chlorido dujomis. Tirpalas 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Atvėsintas produktas nufiltruojamas ir perplaunamas metanolio. Išeiga 0,26 g (70 %), šildant suskyla.

5

21 pavyzdys

5-(4-Benziloksi-3-metoksifenil)-2,4-pentadieno rūgštis

10 Tirpalas, turintis 260 g 4-benziloksi-3-metoksibenzaldehido ir 200 ml etilo krotonato 1200 ml N-metilpirolidono, palaipsniui aušinant iki 0°C temperatūros ir maišant, papildomas 149,6 g kalio tret.-butoksidu. Tirpalas 0,5 valandos maišomas, po to pripilama 200 ml
15 10N NaOH tirpalo ir vėl 0,5 valandos 0°C temperatūroje maišomas. Reakcijos mišinys išpilamas į druskos rūgšties ir ledo mišinį. Atskiriamas pusiau kietas produktas ir sekančiame etape panaudojamas be valymo.

20 22 pavyzdys

5-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)pentano rūgštis

Nevalytas produktas, gautas 21 pavyzdyje ištirpintas 22 g
25 500 ml N,N-dimetilformamido ir pridedama katalizatoriaus 10 %-inio paladžio medžio anglies. Mišinys, esant 60°C ir normaliam slėgiui, hidrinamas tol, kol sunaudojamas teorinis vandenilio kiekis (3 mol). Po filtravimo, didesnioji tirpiklio dalis išgarinama vakuume, o
30 likutis ištirpinamas 1l dichlormetano ir perplaunamas 2l vandens. Produktas ekstrahuojamas 1,5l prisotintu NaHCO₃ tirpalu. Vandeningą fazę parūgštinus druskos rūgštimi, produktas ekstrahuojamas 1l dichlormetano. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir 180 g pusiau kieto
35 produkto panaudojama sekančiame etape.

23 pavyzdys

5-(4-Hidroksi-3-metoksi-5-nitrofenil)pentano rūgštis

- 5 180 g prieš tai gauto produkto ištirpinama 1l dichlormetano ir palaipsniui aušinant iki 0-5°C ir maišant dalis supilama 820 ml 1 moliarinio HNO₃-dichlormetano tirpalo. Tirpalas 10 minučių maišomas aukštesnėje nei 0°C temperatūroje, o po to pripilama vandens.
- 10 Organinė fazė atskiriama ir perplaunama vandeniu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir pusiau kietas likutis kaip toks panaudojamas sekančiame etape.

24 pavyzdys

15

5-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)pentano rūgštis

- Produktas, gautas prieš tai esančiame 23 pavyzdyje, ištirpinamas mišinyje, turinčiame 500 ml acto rūgšties ir
- 20 500 ml 48%-inės bromo vandenilio rūgšties, ir 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys papildomas 1l prisotinto natrio sulfato tirpalo ir paliekamas nakčiai 5°C temperatūroje. Kristalinis produktas nufiltruojamas ir praplaunamas 50%-ine acto rūgštimi.
- 25 Šis produktas perkristalizuojamas iš etilacetato. Išeiga 32 g (16 %), lyd. t. 135-138°C.

25 pavyzdys

- 30 1-Benzil-4-[5-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)pentanoil]piperazino hidrochloridas

- Tirpalas, turintis 3,0 g produkto, gauto 24 pavyzdyje ir ištirpintas 18ml tionilo chlorido, 10 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tionilo chlorido perteklius išgarinamas vakuume ir susidaręs rūgšties chloranhidridas ištirpinamas 20ml dichlormetano. Į šį tir-
- 35

pala maišant pridedama 2,1 g 1-benzilpiperazino 20ml dichlormetano ir toliau daugiau nei 0,5 valandos maišoma. Reakcijos mišinys užpilamas eteriu ir kristalai nufiltruojami. Išeiga 3,55 g (73 %), lyd. t. 85-89°C.

5

26 pavyzdys

N-Izopropil-5-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)pentano amidas

10

Tirpalas, turintis 0,5 g produkto, gauto 24 pavyzdyje ir išširpinto 2,5 ml tionilo chlorido, 10 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tionilo chlorido perteklius išgarinamas vakuume ir likutis ištirpinamas 25 ml dichlormetano. Į šį tirpalą pridedama 0,47 g izopropilamino ir mišinys 1 valandą 20°C temperatūroje maišomas. Dichlormetano fazė perplaunama 1N druskos rūgštimi ir išgarinama vakuume. Likutis kristalizuojamas iš tolueno. Išeiga 0,44 g (75 %), lyd. t. 113-115°C.

20

27 pavyzdys

N-Metil(-N-propargil-5-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)pentano amidas

25

Dirbama pagal 26 pavyzdžio metodiką, imant 0,5 g metilpropargilamino vietoj izopropilamino. Išeiga 0,5 g (83 %), lyd. t. 133-135°C.

30

28 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-5-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)pentano amidas

35

Dirbama pagal 26 pavyzdžio metodiką, imant 1,5 g 1-aminoadamantano vietoj izopropilamino. Išeiga 0,61 g (80 %), lyd. t. 157-160°C.

29 pavyzdys

Tetradecil-5-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)pentanoatas

- 5 Dirbama pagal 26 pavyzdžio metodiką, imant 1,26 g 1-tetradekanolio vietoj izopropilamino. Reakcijos mišinys perplaunamas vandeniu ir tirpiklis išgarinamas vakuumė. Išėiga 0,44 g (50 %), lyd. t. 46-47°C.

10 30 pavyzdys

Tetradecil-5-(3,4-diacetoksi-5-nitrofenil)pentanoatas

- 15 Tirpalas, turintis 0,1 g produkto, gauto 29 pavyzdyje ir esančio 2 ml acto rūgšties anhidrido 20 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuumė ir likutis kristalizuojamas iš petrolio eterio (vir.t. 40°C), lyd. t. 52-54°C.

20 31 pavyzdys

Tetradecil-5-(4-hidroksi-3-pivaloiloksi-5-nitrofenil)pentanoatas

- 25 Dirbama pagal 30 pavyzdžio metodiką, imant 2 ml pivaloilo chlorido vietoj acto rūgšties anhidrido. Produktas yra klampios alyvos pavidale.

32 pavyzdys

30

5-(3,4-Dimetoksi-5-chlorfenil)-2,4-pentadieno rūgštis

- 35 Į tirpalą turintį 10,0 g dimetoksi-5-chlorbenzaldehido ir 8,3 ml etilo kroatono 65 ml N-metilpirolidono, maišant pridedama 6,7 g kalio tret.-butoksido. Tirpalas 0,5 valandos aukštesnėje nei 20°C temperatūroje maišomas, o po to išpilamas į ledo ir druskos rūgštis

mišinį ir ekstrahuojamas eteriu. Eterio ekstraktas perplaunamas vandeniu ir po to ekstrahuojamas NaHCO_3 tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinama druskos rūgštimi, atskiriamas pusiau kietas produktas ir perplaunamas vandeniu. Išeiga 7,3 g (55 %).

33 pavyzdys

10 5-(3,5-Dimetoksi-5-chlorfenil)pentano rūgštis

Tirpalas, turintis 6,2 g produkto, gauto ankstesniajame 32 pavyzdyje, ištirpinamas 30 ml acto rūgšties ir 3 ml konc. druskos rūgšties mišinyje. Pridedama 22 g katalizatoriaus 10 % paladžio medžio anglies ir mišinys kambario temperatūroje ir normaliame slėgyje hidrinamas. Po filtravimo, tirpikliai vakuume išgarinami. Išeiga 3,2 g (55 %), klampi alyva.

34 pavyzdys

20 5-(3,4-Dihidroksi-5-chlorfenil)pentano rūgštis

Tirpalas, turintis 3,2 g anksčiau gauto produkto su 8 ml acto rūgšties ir 10 ml 48 %-inės bromo vandenilio rūgšties, 3 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys papildomas prisotintu natrio sulfato tirpalu vandenyje. Kristalinis produktas nufiltruojamas, perplaunamas vandeniu ir perkristalizuojamas iš tolueno, lyd. t. 99-101°C.

35 pavyzdys

30 5-(3,4-Dimetoksi-6-chlorfenil)-2,4-pentadieno rūgštis

35 Į tirpalą, turintį 10,0 g 3,4-dimetoksi-6-chlorbenzaldehido ir 8 ml etilo krotonato 65 ml N-metilpirolidono, maišant pridedama 6,0 g kalio tret.-butok-

sido. Tirpalas 0,5 valandos apie 20°C temperatūroje maišomas, o po to išpilamas į ledo ir druskos rūgšties mišinį. Tirpalas ekstrahuojamas eteriu. Eterio tirpalas perplaunamas vandeniu ir ekstrahuojamas 2,5N NaOH
5 tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinama druskos rūgštimi ir atskiriamas pusiau kietas produktas. Išeiga 10,8 g (81 %).

36 pavyzdys

10

5-(3,4-Dihidroksi-6-chlorfenil)-2,4-pentadieno rūgštis

Į tirpalą, turintį 0,54 g produkto, gauto 35 pavyzdyje, 6 ml dichlormetano pridedama 6 ml moliarinio boro tri-
15 bromido dichlormetane tirpalo ir 24 valandas 20°C temperatūroje maišoma. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir į liekaną pripilama 2N druskos rūgšties. Produktas nufiltruojamas ir perplaunamas vandeniu. Perkristalizuojant iš izopropanolo-vandens mišinio, gaunama 0,22 g
20 (46 %) galutinio produkto, lyd. t. 203-206°C.

37 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(4-metilfenil)-prop-
25 2-en-1-onas

Tirpalas, turintis 5,49 g 3,4-dioksi-5-nitrobenzal-
dehido ir 5,37 g 4'-metilacetofenono 50 ml tetra-
hidrofurano, papildomas kataliziniu vandenilio chlorido
30 dujų kiekiu ir 4,5 valandos virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume, o liekana kristalizuojama iš eterio-petrolio eterio mišinio, gaunama 1,85 g (21 %) produkto, lyd. t. 184-186°C.

35 38 pavyzdys

5-(3,4-Dimetoksifenil)-5-ketopentano rūgštis

Tirpalas, turintis 36 g veratrolio ir 30 g gliutaro rūgšties anhidrido 120 ml nitrobenzolo, palaipsniui maišant ir aušinant iki 0°C pridedamas į 72 g bevandenio aliuminio chlorido ir 240 ml nitrobenzeno mišinį. Į reakcijos mišinį dedama ledo ir druskos rūgšties. Atskiriamas nitrobenzeno sluoksnis ir produkto kristalizavimui papildomai įdedama etilacetato. Nufiltruoti kristalai perplaunami etilacetatu. Išeiga 42,3 g (64 %).

10

39 pavyzdys

5-(3,4-Dimetoksifenil)pentano rūgštis

15 Mišinys, turintis 37,6 g produkto, gauto 38 pavyzdyje, ir 64 g cinko drožlių (apdorotų HgCl_2 tirpalu), 55 ml tolueno ir 220 ml konc. druskos rūgšties, 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Likutis kristalizuojamas iš tolueno ir petrolio eterio mišinio, išeiga 11,5 g (32 %).

20

40 pavyzdys

5-(3,4-Dimetoksi-6-nitrofenil)pentano rūgštis

25

Palaipsniui pridedama 15,0 g produkto, gauto 39 pavyzdyje, į 75 ml azoto rūgšties ($d=1,41$) 20°C temperatūroje. Mišinys maišomas ilgiau nei 20 minučių. Pridedama ledo ir vandens mišinio ir tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis išgarinamas vakuume, galutinio produkto gaunama 14,0 g (79 %).

30

41 pavyzdys

35 5-(3,4-Dihidroksi-6-nitrofenil)pentano rūgštis

- 5 Tirpalas, turintis 42,0 g 40 pavyzdyje gauto produkto 100 ml acto rūgšties ir 150 ml 48 %-inės bromo vandenilio rūgšties, 10 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Į reakcijos mišinį įpilama 1 l prisotinto natrio sulfato tirpalo ir ekstrahuojama eteriu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis kristalizuojamas iš etilacetato-petrolio eterio. Išeiga 7,9 g (19 %), lyd. t. 111-114°C.
- 10 42 pavyzdys
- 3-(3,4-Dimetiloksi-5-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas
- 15 Tirpalas, turintis 2,0 g 2 pavyzdyje aprašyto produkto ir 5 ml mezilo chlorido 20 ml N-metilpirolidono, 1,5 valandos šildomas 100°C temperatūroje. Atvėsinus, pridedama vandens ir tirpalas ekstrahuojama eteriu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis kristalizuojamas iš 1-propanolio. Išeiga 0,14 g, lyd. t. 181-184°C.
- 20 43 pavyzdys
- 25 N-(1-Adamantil)-3,4-diacetoksi-5-nitrobenzamidas
- 30 Tirpalas, turintis 0,85 g 3,4-diacetoksi-5-nitrobenzoinės rūgšties. 0,32 ml tionilo chlorido ir katalitinį N,N-dimetilformamido 10 ml tolueno kiekį, 1 valandą šildomas 80°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis ištirpinamas 5 ml dichlormetano ir pridedamas į mišinį, turintį 0,56 g 1-amidoadamantano hidrochlorido ir 0,94 ml trietilamino 10 ml dichlormetano, 15 minučių maišoma 0°C temperatūroje, o po to
- 35 15 minučių 20°C temperatūroje. Reakcijos mišinys papildomas vandeniu atskiriama dichlormetano fazė. Tirpiklis

išgarinamas vakuume, gaunama 1,2 g (100 %) geltonos klampios alyvos.

44 pavyzdys

5

N-(1-Adamantil)-3,4-dihidroksi-5-nitrobenzamidaz

10 Tirpalas, turintis 1,2 g 43 pavyzdyje gauto produkto ir katalitinę sieros rūgšties kiekį 10 ml metanolio, 3 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Pridedama 20 ml vandens ir atvėsinama, kristalizuojama ir gaunama 0,85 g (89,5 %) norimo produkto, lyd. t. 207-208°C.

45 pavyzdys

15

4-Cikloheksilkarbonil-1-(3,4-diacetoksi-5-nitrobenzoil)-piperidinas

20 Dirbama pagal 43 pavyzdžio metodiką imant 0,58 g cikloheksilkarbonilpiperidino ir 0,38 ml 2,6-lutidino vietoj atitinkamai 1-aminoadamantano hidrochlorido ir trietilamino. Išeiga 1,2 g (87 %), geltona klampi alyva.

46 pavyzdys

25

4-Cikloheksilkarbonil-1-(3,4-dihidroksi-5-nitrobenzoil)-piperidinas

30 Dirbama pagal 44 pavyzdžio metodiką, imant 1,2 g 45 pavyzdyje gauto produkto. Išeiga 0,5 g (50 %), lyd. t. 155-165°C.

47 pavyzdys

35

N-Benzil-3,4-diacetoksi-5-nitrobenzamidaz

0,75 g 3,4-diacetoksi-5-nitrobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą, kaip aprašyta 43 pavyzdyje. Jis ištirpinamas 5 ml dichlorometano ir pridedamas į mišinį, turintį 0,27 ml benzilamino ir 0,5 ml 2,6-lutidino 7 ml dichlormetano. Išeiga 0,95 g (96 %), klampi alyva.

48 pavyzdys

10 N-Benzil-3,4-dihidroksi 5-nitrobenzamidaz

Dirbama pagal 44 pavyzdžio metodiką, imant 0,95 g 47 pavyzdyje gauto produkto. Išeiga 0,5 g (68 %), lyd. t. 185-189°C.

15

49 pavyzdys

20 N-(1-Adamantil)-3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzamidaz 2 g 3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą, kaip aprašyta 43 pavyzdyje. Jis pridedamas į tirpalą, turintį 1,1 g 1-aminoadamantano ir 1,1 ml trietilamino 15 ml dichlormetano. Išeiga 2,9 g (98 %), klampi alyva.

25

50 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-3,4-dihidroksi-6-nitrobenzamidaz

30 Tirpalas, turintis 0,5 g 49 pavyzdyje gauto produkto ir 0,09 ml metasulfoninės rūgšties 8 ml 98 %-inės skruzdžių rūgšties, 15 minučių kaitinama 60°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas vakuumu ir likutis papildomas vandeniu. Išeiga 0,35 g (88 %), lyd. t. 250-255°C.

35

51 pavyzdys

N-(4-Morfolinoetil)-3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitro-benzamidas

5

2 g 3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą pagal 43 pavyzdžio metodiką. Jis pridedamas į tirpalą, turintį 0,9 ml 4-(2-aminoetil)morfolino ir 1,1 ml trietilamino 15 ml dichlormetano. Išeiga 2,5 g (89 %), klampi alyva.

52 pavyzdys

15 N-(4-Morfolinoetil)-3,4-dihidroksi-6-nitrobenzamido hidromezilatas

20 Dirbama pagal 50 pavyzdžio metodiką, imant 1,95 g 51 pavyzdyje gauto produkto. Išeiga 0,8 g (40 %), klampi alyva ¹H-BMR spektras atitinka nurodytą struktūrą.

53 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-3,4-diacetoksi-5-chlorbenzamidai

25

0,7 g 3,4-diacetoksichlorbenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą, o toliau dirbama pagal 43 pavyzdžio metodiką. Išeiga 1,0 g (95 %), klampi alyva.

30

54 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-3,4-dihidroksi-5-chlorbenzamidai

35 53 pavyzdžio produktas deacetilinamas pagal 44 pavyzdžio metodiką. Išeiga 0,6 g (78 %), lyd. t. 244-247°C.

55 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-3,4-cikloheksilidendioksi-6-chlorbenz-
amidas

5

0,8 g 3,4-cikloheksilidendioksi-6-chlorbenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą, o toliau dirbama pagal 43 pavyzdžio metodiką. Išeiga 1,0 g (83 %), klampi alyva.

10

56 pavyzdys

N-(1-Adamantil)-3,4-dihidroksi-6-chlorbenzamid

15

1,0 g 55 pavyzdyje gauto produkto apdorojama metasulfonine rūgštimi skruzdžių rūgštyje pagal 50 pavyzdžio metodiką. Išeiga 0,65 g (81 %), lyd. t. 225-230°C.

57 pavyzdys

20

N-(1-Adamantil)-3,4-diacetoksi-5-cianobenzamid

0,6 g 3,4-diacetoksi-5-cianobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą rūgšties chloranhidridą, o toliau dirbama pagal 43 pavyzdžio metodiką. Išeiga 0,75 g (88 %), klampi alyva.

25

58 pavyzdys

30

N-(1-Adamantil)-3,4-dihidroksi-5-cianobenzamid

0,75 g anksčiau gauto produkto deacetilinama pagal 44 pavyzdžio metodiką. Išeiga 0,5 g (89 %), lyd. t. 253-255°C.

35

59 pavyzdys

1-Butil-3,4-dihidroksi-5-cianobenzoatas

- 5 Tirpalas, turintis 0,5 g 3,4-dihidroksi-cianobenzoinės rūgšties 10 ml 1-butanolio, prisotinamas vandenilio chlorido dujomis 0°C temperatūroje. Po to 3 valandas šildomas 100°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis papildomas dichlormetanu. Susidarę
- 10 kristalai nufiltruojami. Išeiga 0,19 g (30 %), lyd. t. 135-140°C.

60 pavyzdys

- 15 W-(2-Metilpiperidil)-3,4-dimetoksi-5-cianopropionanilidas

- Mišinys, turintis 2,68 g W-chlor-3,4-dimetoksi-6-cianopropionanilido, 1,5 g 2-metilpiperidino, 1,4 g CaO ir
- 20 katalitinį kalio jodido kiekį 15 ml tolueno. 18 valandų šildomas 100°C temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas, perplaunamas vandeniu ir vakuume išgarinamas. Liekana apdorojama petrolio eteriu ir nufiltruojama. Išeiga 2,79 g (84 %), lyd. t. 126-127°C.

25

61 pavyzdys

W-(1-Adamantilamino)-3,4-dimetoksi-6-cianopropionanilidas

30

- Mišinys, turintis 3,0 g W-chlor-3,4-dimetoksi-6-cianopropionanilido, 2,3 g 1-aminoadantano hidrochlorido, 4,6 g kalio karbonato ir katalitinį kalio jodido kiekį 15 ml tolueno, 18 valandų maišant kaitinamas 100°C temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas, tirpiklis išgarinamas vakuume. Likutis papildomas vandeniu ir pro-
- 35

duktas nufiltruojamas. Išeiga 3,4 g (74 %), lyd. t. 137-140°C.

62 pavyzdys

5

1-(3,4-Cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoil)-4-cikloheksil-karbonilpiperidinas

10

0,5 g 3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą chloranhidridą pagal 43 pavyzdžio metodiką. Jis pridedamas į tirpalą, turintį 0,35 g 4-cikloheksil-karbonilpiperidino ir 0,2 g trietilamino 30 ml dichlormetano. Išeiga 0,7 g (85 %), lyd. t. 270°C.

15

63 pavyzdys

1-(3,4-Dihidroksi-6-nitrobenzil)-4-cikloheksilkarbonilpiperidinas

20

0,48 g aukščiau gauto produkto apdorojama metasulfonine rūgštimi skruzdžių rūgštyje pagal 50 pavyzdžio aprašymą. Išeiga 0,3 g (75 %), lyd. t. 240°C.

25

64 pavyzdys

1-(3,4-Cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoil)-4-(1-piperidil)-piperidinas

30

Dirbama pagal 62 pavyzdžio metodiką, imant 0,3 g 4-(1-piperidil)piperidino vietoj 4-cikloheksilkarbonilpiperidino. Išeiga 0,57 g (74 %), lyd. t. 200°C.

65 pavyzdys

35

Cikloheksil-4-[1-(3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoil)piperidil] karbinolis

Tirpalas, turintis 0,5 g 62 pavyzdyje gauto produkto ir 1,1 ml 1N NaOH 20 ml metanolio, papildomas 0,1 g natrio borhidrido kambario temperatūroje. Tirpalas parūgštinamas acto rūgštimi ir ekstrahuojamas dichlormetanu.

5 Tirpiklis pašalinamas, esant sumažintam slėgiui, o liekana apdorojama petrolio eteriu. Išeiga 0,45 g (90 %), lyd. t. 155°C.

66 pavyzdys

10

1-(3,4-Dihidroksi-6-nitrobenzoil)-4-(1-piperidil)-piperidino hidromezilatas

0,3 g produkto, gauto 64 pavyzdyje, apdorojama metatsulfonine rūgštimi skruzdžių rūgštyje pagal 50 pavyzdžio aprašymą. Išeiga 0,26 g (84 %), lyd. t. 290°C.

15

67 pavyzdys

20

1-(3,4-Diacetoksi-6-nitrobenzoil)-4-cikloheksilkarbonil-piperidinas

0,5 g produkto, gauto 63 pavyzdyje, 10 ml acto rūgšties 1 valandą šildoma 40°C temperatūroje. Papildoma ledo ir vandens mišiniu, o produktas nufiltruojamas. Išeiga 0,5 g (87 %), lyd. t. 160-165°C.

25

68 pavyzdys

30

N-Metil-N-propargil-3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzamidaz

0,5 g 3,4-cikloheksilidendioksi-6-nitrobenzoinės rūgšties paverčiama į atitinkamą chloranhidridą ir jis pridodamas į tirpalą, turintį 0,12 g metilpropargilamino ir 0,18 g trietilamino 20 ml dichlormetano. Išeiga 0,3 g (50 %), lyd. t. 50-55°C.

35

69 pavyzdys

1-(3,4-Dimetoksi-6-nitrobenzoil)-4-cikloheksil-karbonilpiperidinas

5

10,3 g 3,4-dimetoksi-6-nitrobenzoinės rūgšties pavertčiama į atitinkamą chloranhidridą pagal 43 pavyzdžio aprašymą. Jis pridedamas į tirpalą, turintį 8,83 g 4-cikloheksilkarbonilpiperidino ir 4,58 g trietilamino 300 ml dichlormetano. Išeiga 16,4 g (90 %), lyd. t. 120-125°C.

10

70 pavyzdys

15 1-(3,4-Dihidroksi-6-nitrobenzoil)-4-cikloheksil-karbonilpiperidinas

20 Tirpalas, turintis 0,81 g anksčiau nurodyto junginio 12 ml 1 moliarinio $\text{BBr}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, maišomas visą naktį 20°C temperatūroje. Papildoma vandeniu ir produktas nufiltruojamas. Išeiga 0,5 g (67 %), lyd. t. 240°C.

20

71 pavyzdys

25 Cikloheksil-4-[1-(3,4-dimetoksi-6-nitrobenzoil)piperidil]karbinolis

2,03 g produkto, gauto 69 pavyzdyje, redukuojama natrio borhidridu pagal 65 pavyzdžio aprašymą. Išeiga 1,89 g (93 %), lyd.t. 145-150°C.

30

72 pavyzdys

35 3-(3-Etoksikarbonilmetilkarbamoiloksi-4-hidroksi-5-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

I tirpalą, turintį 0,54 g produkto, gauto 8 pavyzdyje, 10 ml tetrahidrofurano, pridedama 1,5 g etilo izocianat-acetato ir tirpalas 3 dienas maišomas 20°C temperatūroje. Tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas ir nevalytas produktas kolonėlėje su silikageliu išvalomas, eliuentu naudojant tolueno-dioksano-acto rūgšties mišinį (8:1:1). Kristalizuojant iš acetono ir petrolio eterio mišinio, gaunama 0,13 g (17 %) norimo produkto, lyd. t. 155-158°C.

10

73 pavyzdys

3-(3,4-Metilendioksi-6-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

15

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,95 g 6-nitropiperonalio ir 2,10 g 3',4',5'-trimetoksiacetofenono 30 ml metanolio. Išeiga 0,88 g (24 %), lyd. t. 157-159°C.

20

74 pavyzdys

3-(4-Hidroksi-3-metoksi-5-nitrofenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-onas

25

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 2,0 g 4-hidroksi-3-metoksi-5-nitrobenzaldehido ir 2,1 g 3',4',5'-trimetoksiacetofenono. Išeiga 2,2 g (57 %), lyd.t. 123-125°C.

30

75 pavyzdys

3(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(2-karboksifenil)prop-2-en-1-onas

35

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,64 g 2'-karboksiaacetofenono. Išeiga 0,36 g (11 %), lyd. t. 178-180°C.

5 76 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-nitrofenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-onas

10 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,65 g 4'-nitroacetofenono. Išeiga 1,25 g (38 %), lyd. t. 255-256°C.

77 pavyzdys

15

3-(3-Metoksi-4-hidroksi-5-trifluormetilfenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-onas

20 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 2,2 g 3-metoksi-4-hidroksi-5-trifluormetilbenzaldehido ir 2,1 g 3',4',5'-trimetoksiacetofenono. Išeiga 2,6 g (61 %), lyd. t. 190-192°C.

78 pavyzdys

25

4-(3,4-Dimetoksi-5-metilsulfonilfenil)-3-metil-but-3-en-2-onas

30 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 2,44 g 3,4-dimetoksi-5-metilsulfonilbenzaldehido ir 1,0 g 2-butanono. Išeiga 2,0 g (63 %), klampi alyva.

79 pavyzdys

35 2,5-Bis-(3,4-dihidroksi-5-nitrobenziliden)ciklopentanas

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, naudojant 5,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 2,0 g ciklopentanono. Išeiga 4,4 g (78 %), lyd. t. 300°C (skyla).

5 80 pavyzdys

1-Fenil-3-(3-stearoiloksi-4-hidroksi-5-nitrofenil)-prop-2-en-1-onas

10 Tirpalas, turintis 2,0 g produkto, gauto 8 pavyzdyje, ir 10,0 g stearoilo chlorido 10 ml dioksano, 18 valandų 90°C temperatūroje maišomas ir šildomas. Po ataušinimo pridedama petrolio eterio ir produktas nufiltruojamas. Kristalizuojant iš dichlormetano ir petrolio eterio
15 mišinio, gaunama 0,64 g (17 %) norimo produkto, lyd. t. 112-118°C.

81 pavyzdys

20 Etilo 2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilatas

Dirbama pagal 4 pavyzdžio metodiką, naudojant 1,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido, 0,9 g etilo cianoacetato ir 0,15 g amonio acetato 10 ml etanolio. Išeiga
25 0,87 g (57 %), lyd. t. 205-210°C.

82 pavyzdys

30 Metilo 3-(3,4-dihidroksi-5-nitrobenziliden)-4-ketopenanoatas

Tirpalas, turintis 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,1 g levulino rūgšties 10 ml metanolio, prisotinamas vandenilio chlorido dujomis. Mišinys
35 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu, po to papildomas vandeniu ir tirpalas ekstrahuojamas eteriu. Tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas, o

liekana kristalizuojama iš eterio-petrolio eterio mišinio. Išeiga 0,54 g (20 %), lyd. t. 142-150°C.

83 pavyzdys

5

3,4-Dihidroksi-5-nitrobenzilmalonitrilas

Suspensija, turinti 3,7 g produkto, gauto 5 pavyzdyje, 10 ml vandens, kambario temperatūroje papildoma 1,5 g natrio borhidrido. Tirpalas daugiau nei 2 valandas maišomas, parūgštinamas druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas eteriu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis kristalizuojamas iš metanolio-izopropanolio mišinio. Išeiga 1,1 g (30 %), lyd. t. 211-215°C.

15

84 pavyzdys

Etilo 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzilcianoacetatas

20 Dirbama pagal 83 pavyzdžio metodiką, imant 2,78 g produkto, gauto 81 pavyzdyje. Išeiga 0,98 g (35 %), klampi geltona alyva.

85 pavyzdys

25

1-Fenil-3-(3-metoksi-4-hidroksi-5-trifluormetilfenil) prop-2-en-1-onas.

30 Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 1,7 g 3-metoksi-4-hidroksi-5-trifluormetilbenzaldehido ir 1,0 g acetofenono. Išeiga 1,1 g (45 %), lyd. t. 166-168°C.

86 pavyzdys

35 1-Fenil-3-(3,4-dihidroksi-5-trifluormetilfenil)-prop-2-en-1-onas

Tirpalas, turintis 0,32 g produkto, gauto 85 pavyzdyje, 10 ml dichlormetano, papildomas 3 ml 1 moliarinio $\text{BBr}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$. Mišinys 20 minučių maišomas kambario temperatūroje, parūgštinamas 10 ml 2N druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas, o liekana kristalizuojama iš acetono-dichlormetano mišinio. Išeiga 0,07 g (23 %), lyd. t. 196-201°C.

10 87 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-sulfonamidobenzaldehydas

15 Tirpalas, turintis 1,89 g 2,3-dihidroksibenzolsulfonamido ir 1,4 g heksametilentetramino 20 ml trifluoracto rūgšties, 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume, likutis papildomas vandeniu ir produktas nufiltruojamas. Išeiga 0,78 g (35 %).

20 88 pavyzdys

2-Metoksi-6-trifluormetilfenolis

25 Tirpalas, turintis 160 ml 1,6 moliarinio butilličio tirpalo heksane, 300 ml tetrahidrofurano ir 40 ml N,N,N',N' -tetrametiletilendiamino, atvėsinaamas iki -78°C ir maišant atmosferoje, pridedama 43,3 g trifluormetilanzolo. Tirpalui leidžiama išilti iki kambario temperatūros ir vėl atvėsinaamas iki -78°C, o po to pridedama 35 ml trimetilborato. Tirpalas išildomas iki 20°C ir papildomas 50 ml konc. amoniako tirpalu. Tirpikliai, esant sumažintam slėgiui, išgarinami ir i liekaną pridedama 60 ml 98-100 %-inės skruzdžių rūgšties, o po to 25 ml 35 %-inio vandenilio peroksido. Tirpalas 35 15 minučių šildomas 60°C temperatūroje. Tirpiklis ekstrahuojamas eterio-petrolio eterio mišiniu (1:1). Atskiriama organinė fazė ir produktas ekstrahuojamas 2,5 N

5 natrio hidroksido tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinama druskos rūgštimi ir produktas ekstrahuojamas dichlorometanu. Didesnioji tirpiklio dalis pašalinama vakuume, po to papildoma petrolio eteriu. Kristalinis produktas nufiltruojamas, išeiga 8,5 g (18 %), lyd. t. 51-53°C.

89 pavyzdys

10 4-Hidroksi-3-metoksi-5-trifluormetilbenzaldehydas

15 Tirpalas, turintis 1,9 g 2-metoksi-6-trifluormetilfenolio ir 1,4 g heksametilentetraamino 20 ml trifluoracto rūgšties, 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, pašalinamas, i likutį įpilama 50 ml 1N druskos rūgšties ir tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu. Didesnioji tirpiklio dalis pašalinama vakuume ir papildoma petrolio eteriu, po to produktas kristalizuojasi. Išeiga 0,7 g (32 %), lyd. t. 151-152°C.

20

90 pavyzdys

3,4-Dimetoksi-5-cianobenzaldehydas

25 Mišinys, turintis 2,5 g 3,4-dimetoksi-5-brombenzaldehydo ir 1,0 g vienvalenčio vario cianido N-metilpolidone 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Papildoma vandeniu ir tirpalas ekstrahuojamas dichlorometanu. Tirpiklis išgarinamas vakuume. Išeiga 1,55 g
30 (81 %), lyd. t. 109-112°C.

91 pavyzdys

35 3,4-Dihidroksi-5-cianobenzaldehydas

Tirpalas, turintis 0,96 g aukščiau nurodyto produkto 15 ml 1 moliarinio $\text{BBr}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ tirpalo, 4 valandas maišomas

kambario temperatūroje azoto atmosferoje. Pridedama 15 ml 1N druskos rūgštis ir atskiriama dichlormetano fazė. Tirpiklis išgarinamas vakuume. Išeiga 0,61 g (75 %), lyd. t. 210-215°C.

5

92 pavyzdys

1,2-Dimetoksi-3-metilsulfonilbenzenas

10 Tirpalas, turintis 3,68 g 2,3-dimetoksitiazolo 50 ml dichlormetano, maišant papildomas 3,6 g 3-chlorperoksibenzoinės rūgštis. Maišymas trunka kambario temperatūroje daugiau nei 18 valandų. Papildoma 30 ml 1N natrio hidroksido tirpalu, atskiriama dichlormetano fazė
15 ir tirpiklis išgarinamas vakuume. Išeiga 4,51 g (91 %), klampi alyva.

93 pavyzdys

20 3,4-Dimetoksi-5-metilsulfonilbenzaldehydas

Dirbama pagal 80 pavyzdžio metodiką, imant 2,16 g 2,3-dimetoksi-3-metilsulfonilbenzeno ir 1,4 g heksametil-tetraamino. Išeiga 0,97 g (45 %), klampi alyva.

25

94 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-metilsulfonilbenzaldehydas

30 Tirpalas, turintis 0,5 g aukščiau nurodyto produkto ir 5 ml 48 %-inės bromo vandenilio rūgštis 5 ml acto rūgštis, 8 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Papildoma vandeniu ir tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis išgarinamas vakuume. Išeiga 0,3 g
35 (68 %), klampi alyva.

95 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-cianobenzaldehydas

- 5 Tirpalas, turintis 1,35 g 2,3-dihidroksibenzonitrilo ir 1,4 g heksametilentetraamino 20 ml trifluoracto rūgšties, 1,5 valandos virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Papildoma vandeniu ir produktas nufiltruojamas. Išeiga 0,9 g (55 %), lyd. t. 211-215°C.

10

96 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-trifluormetilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-onas

15

Dirbama pagal 8 pavyzdžio metodiką, imant 2,06 g 3,4-dihidroksi-5-trifluormetilbenzaldehydo ir 1,20 g acetofenono. Išeiga 2,19 g (71 %), lyd. t. 196-210°C.

20

97 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-trifluormetilbenzaldehydas

- 25 Tirpalas, turintis 2,2 g 4-hidroksi-3-metoksi-5-trifluormetilbenzaldehydo 65 ml 1 moliarinio BBr₃ tirpalo, 2 valandas maišomas kambario temperatūroje. Pridedama druskos rūgšties ir atskiriama organinė fazė. Tirpiklis išgarinamas vakuume. Išeiga 1,4 g (68 %), lyd.t. 188-192°C.

30

98 pavyzdys

2-Ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas

- 35 Tirpalas, turintis 1,3 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehydo, 0,73 g cianoacetamido ir katalitinį piperidino acetato kiekį 40 ml sauso etanolio, visą naktį viri-

namas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir likutis kristalizuojamas iš vandens ir DMF mišinio. Išeiga 0,84 (48 %), lyd.t. 296-298°C.

5 99 pavyzdys

N,N-Dimetil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas

10 Tirpalas, turintis 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido, 1,2 g N,N-dimetilcianoacetamido ir katalitinį piperidino acetato kiekį 40 ml sauso etanolio, visą naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Išeiga 1,1 g (40 %), lyd. t. 183-185°C.

15

100 pavyzdys

N,N-Dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas

20

Dirbama pagal 99 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,5 g N,N-dietilcianoacetamido. Išeiga 2,23 g (73 %), lyd. t. 153-156°C.

25 101 pavyzdys

N-Izopropil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas

30 Dirbama pagal 99 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,3 g N-izopropilcianoacetamido. Išeiga 1,46 g (50 %), lyd. t. 243-245°C.

102 pavyzdys

35

N'-Metil-N''-[2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-akril]piperazinas

Dirbama pagal 99 pavyzdžio metodiką, imant 1,83 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 1,7 g N'metil-N"-cianoacetilpiperazino. Išeiga 2,16 g (65 %), lyd. t. 265°C (skyla).

5

103 pavyzdys

3-(3,4-Dihidroksi-5-trifluormetilbenziliden)-2,4-pentadionas

10

Dirbama pagal 7 pavyzdžio metodiką, imant 2,06 g 3,4-dihidroksi-5-trifluormetil-benzaldehido ir 1,00 g 2,4-pentadiono. Išeiga 1,39 g (45 %), lyd. t. 198-205°C.

15

104 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-nitrobenzilo alkoholis

20

I tirpalą, turintį 6,0 g natrio borhidrido 50 ml vandens, po truputį maišant pridedama 9,15 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido. Mišinys 1 valandą maišomas kambario temperatūroje, po to parūgštinamas druskos rūgštimi. Smalingų priemaišų pašalinimui, tirpalas filtruojamas ir 4 kartus ekstrahuojamas eteriu. Eterio ekstraktas džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas apytiksliai iki 100 ml tūrio.

25

Nufiltruojamas kietas kristalinis produktas. Išeiga 6,0 g (65 %), lyd. t. 100°C (skyla).

30

105 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-nitrobenzil-2-metoksietilo eteris

35

1,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzilo alkoholio ir 5,0 ml 2-metoksietanolio tirpalas 1 valandą virinamas su grįž-

tamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume, o liekana ištrinama kruopščiai su izopropanoliu. Išeiga 0,4 g (30 %), lyd. t. 154-157°C.

5 106 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-nitrobenziltioacto rūgštis

10 Tirpalas, turintis 10,9 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzilo spirito 5,0 g tioglikolio rūgšties, 1,5 valandos maišomas 120°C temperatūroje. Pridedama 25 ml vandens, produktas nufiltruojamas ir perplaunamas vandeniu. Išeiga 0,25 g (19 %), lyd. t. 91-93°C.

15 107 pavyzdys

2-(3,4-Dihidroksi-5-nitrobenzil)pirolis

20 Tirpalas, turintis 1,0 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzilo alkoholio ir 5,0 ml pirolis 3 ml dioksano, 5 valandas kaitinamas 100°C temperatūroje. Pridedama vandens ir tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis išgarinamas ir likutis kolonėlėje su silikageliu išvalomas, eliuentu panaudojant tolueno-acto rūgšties-dioksano mišinį (18:1:2). Išeiga 0,42 g (33 %), lyd. t. 115-118°C.

108 pavyzdys

2-Ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)propanolis

30

35 Tirpalas, turintis 0,85 g etilo 2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilato (81 pavyzdys) 70 ml sauso etanolio, po truputį papildomas 0,3 g natrio borhidrido. Tirpalas 0,5 valandos maišomas kambario temperatūroje, parūgštinamas druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Tirpiklis išgarinamas, gaunama 0,55 g (75 %) geltonų kristalų, lyd. t. 149-152°C.

109 pavyzdys

3-Nitrokatecholis

5 Tirpalas, turintis 2,5 g katecholio 125 ml eterio, pa-
laipsniui papildomas, 1,0 ml konc. azoto rūgštimi
($d=1,52$). Tirpalas visą naktį maišomas kambario tempe-
ratūroje ir perplaunamas vandeniu. Tirpiklis išgari-
namas ir likutis apdorojamas verdančiu petrolio eteriu
10 (t.vir. $60-80^{\circ}\text{C}$). Nufiltruojamas netirpus 4-nitrokate-
cholis ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Po at-
vėsimo 3-nitrokatecholis nufiltruojamas. Išeiga 0,85 g
(24 %), lyd. t. $82-85^{\circ}\text{C}$.

15 110 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-nitrobenzaldehydas

20 Tirpalas, turintis 8,0 kg 5-nitrovanilino ir 8,7 kg
acto rūgšties 35-se kg konc. bromo vandenilio rūgšties,
20 valandų virinamas grįžtamam šaldytuvu. Pridedama
0,6 kg aktyvuotos anglies ir mišinys filtruojamas.
Išpilama 32 kg vandens ir išmaišoma, mišinys atvėsina-
iki -10°C ir maišymas tęsiamas dar 2 valandas. Kris-
25 talinis produktas nufiltruojamas ir perplaunamas van-
deniu. Išeiga 5,66 kg (80 %), lyd. t. $135-137^{\circ}\text{C}$.

111 pavyzdys

30 4,5-Dihidroksiizoftalaldehidas

I suspensiją, turinčią 1,8 g 4-hidroksi-5-metoksi-izo-
ftalaldehido 20 ml dichlormetano, pridedama 35 ml
moliarinio PBr_3 tirpalo dichlormetane. Mišinys nakčiai
35 paliekamas kambario temperatūroje ir išpilamas į van-
denį su ledais. Dichlormetanas išgarinamas vakuume. Po

atvėsavimo produktas nufiltruojamas ir perplaunamas vandeniu. Išėiga 0,94 g (57 %), lyd. t. 192-195°C.

112 pavyzdys

5

3,4-Dihidroksi-5-cianobenzoinė rūgštis

Į tirpalą, turintį 2,3 g 4-acetoksi-3-ciano-5-metoksibenzoinės rūgšties 10 ml dichlormetano, įdedama 40 ml 1 moliarinio PBr₃ tirpalo dichlormetane. Mišinys visa naktį maišomas kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir į likutį pridedama ledinio vandens. Produktas nufiltruojamas ir perplaunamas vandeniu. Išėiga 1,25 g (74 %), lyd. t. 269-271°C.

15

113 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-nitrofenilalanino vandenilio bromidas

Tirpalas, turintis 1,2 g 4-hidroksi-3-metoksi-5-nitrofenilalanino hidrosulfato 10 ml konc. bromo vandenilio rūgšties, 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas sukonzentruojamas vakuume ir nakčiai paliekamas šaldytuve. Produktas nufiltruojamas, perplaunamas bromo vandenilio rūgštimi ir džiovinamas. Išėiga 0,25 g lyd. t. 170°C (skyla).

25

114 pavyzdys

3,4-Dihidroksi-5-metilsulfonilbenzaldehydas

30

Dirbama pagal 118 pavyzdžio metodiką, imant 4-hidroksi-3-metoksi-5-metilsulfonilbenzaldehydą. Išėiga 17 %, lyd. t. 169-171°C.

35

115 pavyzdys

N-(3-hidroksipropil)-3,4-dihidroksi-5-nitrobenzamidai

- 5 Dirbama pagal 43 ir 44 pavyzdžių metodiką, imant 3,4-diacetoksi-5-nitrobenzoinę rūgštį ir 3-aminopropan-1-olį. Išeiga 85 % lyd. t. 160-163°C.

116 pavyzdys

10

3,4-Dihidroksi-5-metilsulfonilbenzaldehydas

- 15 Į tirpalą, turintį 0,7 g 4-hidroksi-3-metoksi-5-metilsulfonilbenzaldehydo 10 ml dichlormetano pridedama 9,0 ml 1 moliarinio BBr_3 tirpalo dichlormetane. Pridedama vandens ir druskos rūgšties ir mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis nugarintas, gauta 17 % išeiga, lyd. t. 169-171°C.

- 20 117 pavyzdys

N-(3-hidroksipropil)-3,4-dihidroksi-5-nitrobenzamidai

- 25 Dirbama pagal 43 ir 44 pavyzdžių metodikas, imant 3,4-diacetoksi-5-nitrobenzoinės rūgšties ir 3-aminopropan-1-olio. Išeiga 85 %, lyd. t. 160-163°C.

118 pavyzdys

- 30 Neopentil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilatas

- 35 Dirbama pagal 4 pavyzdžio metodiką, imant 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehydą ir neopentilo cianoacetatą. Išeiga 67 %, lyd. t. 173-179°C.

119 pavyzdys

N-(3-hidroksipropil)-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas

5

Dirbama pagal 99 pavyzdžio metodiką, imant N-(3-hidroksipropil)cianoacetamidą ir (3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehydą. Išeiga 52 %, lyd. t. 223-228°C.

10 120 pavyzdys

3-(4-Hidroksi-5-nitro-3-pivaloiloksibenziliden)-2,4-pentadionas

15

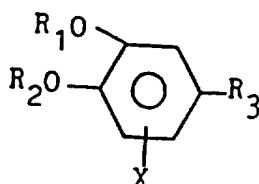
Mišinys turintis 2,0 g produkto, gauto pagal 7 pavyzdį 5 ml pivaloilchlorido, šildoma 4 val. 100°C temperatūroje. Pivaloilchlorido perteklius nugarintas sumazintame slėgyje, o liekana užpilta eteriu. Produktas nufiltruotas ir perplautas eteriu. Išeiga 1,41 g

20

(58 %), lyd. t. 143-145°C.

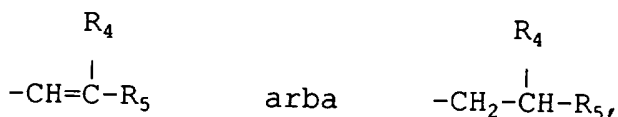
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmakologiškai aktyvūs katecholio dariniai, kurių bendra formulė I:

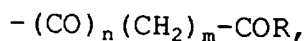


(I),

kurioje R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, galimai pakeistas acilas, galimai pakeistas aroilas arba alkilkarbamoilas, X yra elektroneigiamas pakaitas, toks kaip halogenas, nitro, ciano, žemesnysis alkilsulfonilas, sulfonamidas, trifluormetilas, aldehidas arba karboksilas ir R_3 yra alkilkarbonilas, aralkilidenkarbonilas arba karboksilo grupė arba grupė, išrinkta iš:

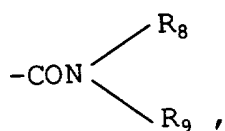


kurioje R_4 yra vandenilis, alkilas, ciano, karboksilas arba acilas ir R_5 yra vandenilis, amino, ciano, karboksilas, alkoksikarbonilas, karboksialkenilas, nitro, acilas, hidroksialkilas, karboksialkilas, COZ , kur Z yra galimai pakeistas heterociklo žiedas arba viena iš šių galimai pakeistų grupių; karbamoilas, aroilas arba heteroarilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro nuo penkių iki septynių narių pakeistą cikloalkanono žiedą;



kurioje n yra lygus 0-1, m yra lygus 0-7 ir R yra alkilas, hidroksilas, karboksialkilas, galimai pakeistas alkenas, galimai pakeistas heterociklo žiedas, alkoksi arba pakeistas aminos;

5



10 kurioje R_8 ir R_9 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis arba viena iš šių galimai pakeistų grupių; alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, aralkilas arba paimtas kartu, suformuoja galimai pakeistą piperidilo grupę;

15



kurioje R_{10} yra pakeista alkilo grupė.

20 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiu yra 3-(3,4-dihidroksi-5-nitrobenziliden)-2,4-pentadionas.

25 3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiu yra N,N-dimetil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas.

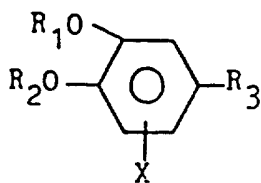
30 4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiu yra N,N-dietyl-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)akrilamidas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiu yra N-izopropil-2-ciano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-akrilamidas.

35

6. Naujų farmakologiškai aktyvių katecholio darinių, atitinkančių I formulę:

5



(I),

10 kurioje R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, galimai pakeistas acilas, galimai pakeistas aroilas arba alkilkarbamoilas, X yra elektroneigiamas pakaitas, toks kaip halogenas, nitro, ciano, žemesnysis alkilsulfonilas, sulfonamidas, trifluormetilas, aldehidas arba karboksilas ir R_3 yra grupė, išrinkta iš:

15



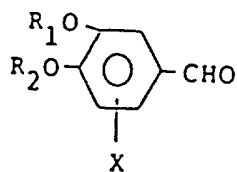
20

kurioje R_4 yra vandenilis, alkilas, amino, ciano, karboksilas arba acilas ir R_5 yra vandenilis, amino, ciano, karboksilas, alkoksikarbonilas, karboksialkenilas, nitro, acilas, hidroksialkilas, karboksialkilas, COZ , kur Z yra galimai pakeistas heterociklo žiedas arba viena iš šių galimai pakeistų grupių; karboksamidas, karbamoilas, aroilas arba heteroarilas arba R_4 ir R_5 kartu sudaro nuo penkių iki septynių narių pakeistą cikloalkanono žiedą, gavimo būdas, b e s i -

25 s k i r i a n t i s tuo, kad katalizuoiant rūgštimi arba baze, vykdo kondensacijos reakciją junginio, atitinkančio II formulę:

30

35

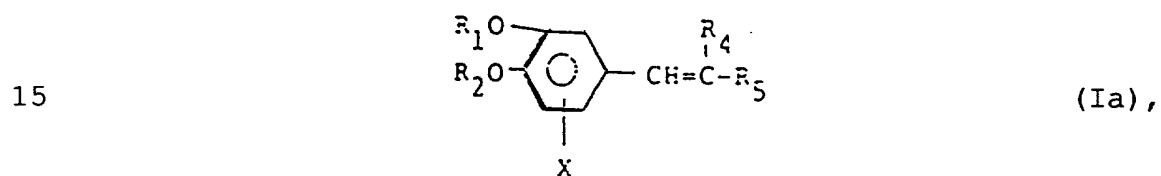


(II),

kurioje R_1 , R_2 ir X yra anksčiau nusakytos reikšmės, su junginiu, atitinkančiu III formulę:



10 turinčiu aktyvią metilo arba metileno grupę ir kurioje R_4 ir R_5 atitinka anksčiau nusakytas reikšmes, ir gauna Ia formulės junginius:



20 kur pakaitai atitinka anksčiau nusakytas reikšmes ir kurių dvigubą ryšį pasirinktinai redukuoja į paprastą ryšį.