

(19)



(10) **LT 3920 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

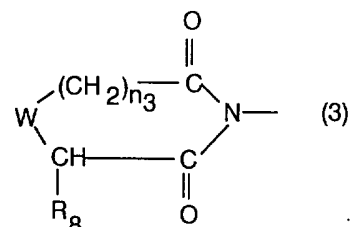
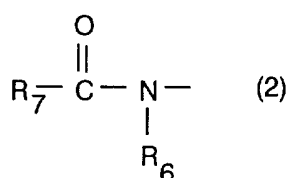
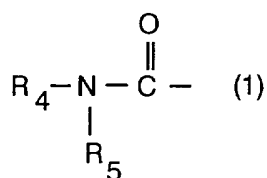
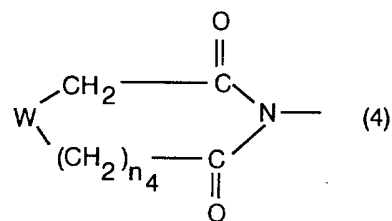
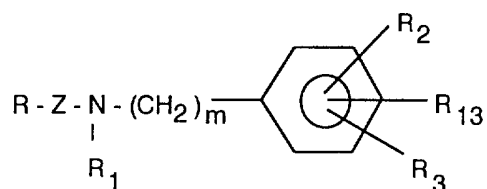
-
- (11) Patento numeris: **3920**
- (21) Paraiškos numeris: **95-059**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1995 06 05**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 10 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1996 04 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SE 94/00860**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 09 16**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1995 06 05**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **9303274, 1993 10 07, SE**
- (72) Išradėjas:
- Stefan Bengtsson, SE**
Sven Hellberg, SE
Nina Mohell, SE
Lian Zhang, SE
Gerd Hallnemo, SE
David Jackson, SE
Carl Bengt Johan Ulff, SE
- (73) Patento savininkas:
- Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE**
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,**
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
- Nauji feniletil- ir fenilpropilaminai**

- (57) Referatas:

Junginiai, kurių bendra formulė (I), kurioje Z yra pavaduota ar nepavaduota grandinė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, m yra 2 arba 3, R₁ yra vandenilio atomas arba linijinė arba šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4

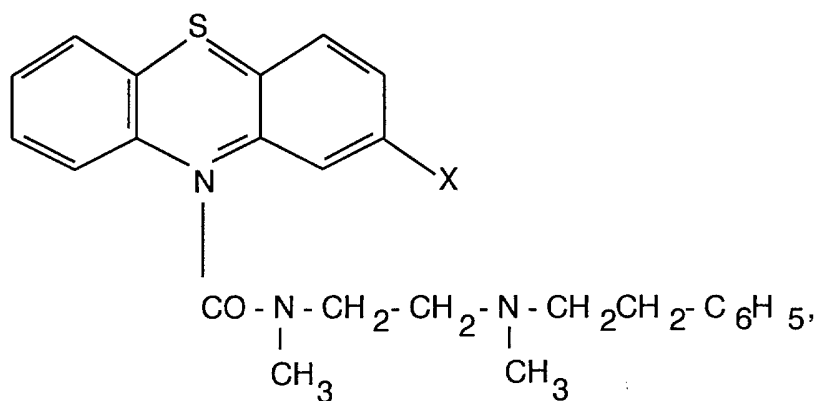
anglies atomų, R_2 , R_3 ir R_{13} yra parinkti iš šių grupių : H, OH, OR_{14} , halogeno, CO_2R_9 , CN, CF_3 , NO_2 , NH_2 , $COCH_3$, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , $CONR_{10}R_{11}$ ir $OCOR_{12}$, R yra formulių (1), (2), (3) arba (4), jų gavimo būdai, farmaciniai preparatai, į kurių sudėtį jie įeina ir junginių panaudojimas psichinių sutrikimų gydymui.



Šis išradimas siejasi su naujais feniletilaminais ir fenilpropilaminais, jų gavimo būdais, farmaciniais preparatais, į kurių sudėtį įeina feniletilaminai ir fenilpropilaminai, ir šių junginių panaudojimu gydymui.

Šio išradimo tikslas - duoti naujus junginius, kurie galėtų būti naudingi psichinių sutrikimų tokių, kaip šizofrenija ir kitos psichozės, nerimas, depresija ir maniakinė-depresinė psichozė, gydymui.

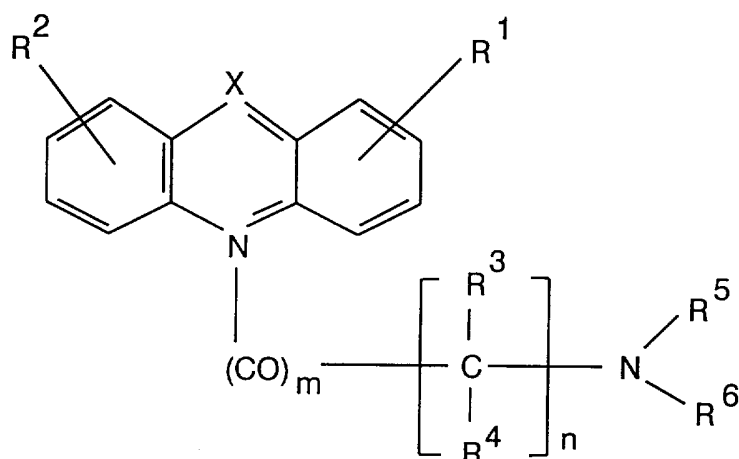
Prancūzų patento paraiškoje M 7430 aprašyti junginiai formulės



kurioje X yra vandenilio arba chloro atomas.

Junginiai pasižymi neurosedatyviniu ir spazmolitiniu veikimu.

Iš JAV patento Nr. 4 833 138 žinomi junginiai, kurių formulė



Pagal patentą, kiekvienas iš R^1 ir R^2 yra viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš vandenilio, hidroksialkilo, halogenalkilacilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, halogenalkilsulfonilo, alkilkarbonilo, halogeno, alkiltio, fenilalkilo, fenilalkiltio, ciano, nitro, amino, alkilamino, sulfono, alkilaminosulfonilo, amido, alkilamido, hidroksiimino, hidroksiiminoalkilo, karboksilo, karboksilalkilo, karboksilalkenilo, tiazolilo, metiltiazolilo, alkoksikarbonilamino, alkilaminosulfonilamino, aminokarboniliminoalkilo, halogenalkilkarbonilo, morfolinalkilkarbonilo, aminotiazolilo, morfolintiokarbonilalkilo, dioksicikloalkilalkilo, ciklopropilkarbonilo, tetrazolilalkilo, iminoalkilo ir hidroksiiminoalkilo;

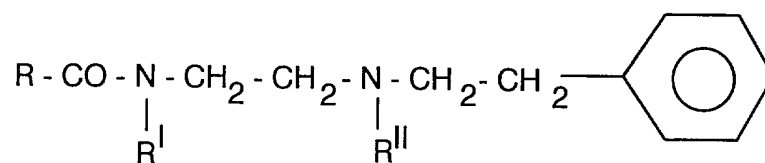
kurioje kiekvienas nuo R^3 iki R^6 imtinai, nepriklausomai parinktas iš vandenilio, alkilo, alkoksilo, alkenilo, hidroksialkilo, alkilaminoalkilkarbonilo, alkoksialkilo, glicilo, aminoalkilo, alkilaminotioalkilo, aminoalkilkarboniloksilo, ciano, fenilalkilo, fenilalkiloksialkilo, cikloalkilo, halogenalkilo, morfolinalkilalkilo, piperazinilalkilo, azepinilalkilo, fenilalkilaminoalkilamido, alkilaminokarboniloksialkilo, piperidinilalkilo ir piperidinilalkilaminoalkilkarbonilo;

kurioje X parinktas iš sieros, sulfinilo ir sulfonilo radikalų;

kurioje m yra nulis arba vienas; ir kurioje n yra sveikas skaičius nuo vieno iki penkių, imtinai.

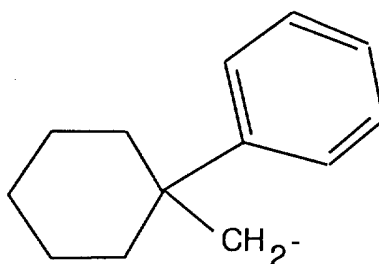
Junginiai apsaugo nuo neurodegeneratyvinių pasekmių, sąlygojamų hipoksijos ar išeminės ligos.

Be to, iš Prancūzijos patentu M 7 644 žinoma, kad junginiai formulės

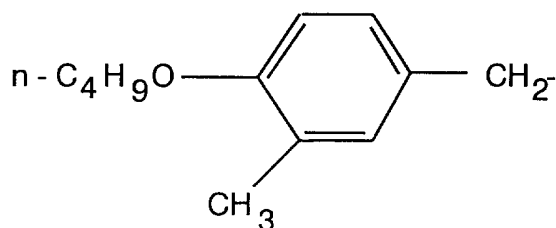


kurioje R reiškia grupę

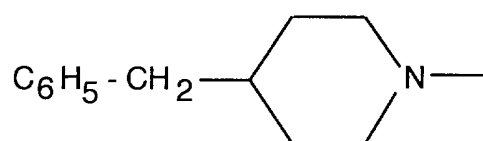
a)



b)

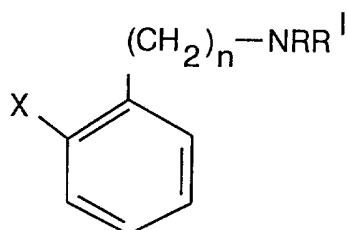


arba c)



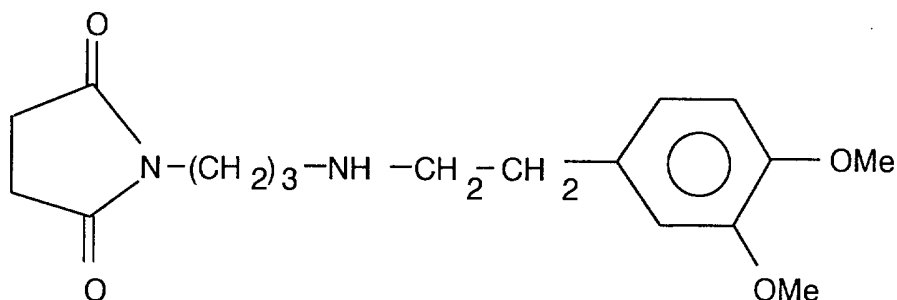
ir R' ir R'' reiškia žemesnįjį alkilą, pageidautina metilą, ar kartu sudaro antrą ryšį -CH₂-CH₂- tarp dviejų azoto atomų. Junginiai turi spazmolitinį veikimą.

Glenonas (Glennon) su bendradarbiais /J.Med.Chem. 1989, 32, 1921-1926/ aprašo keletą junginių formulės



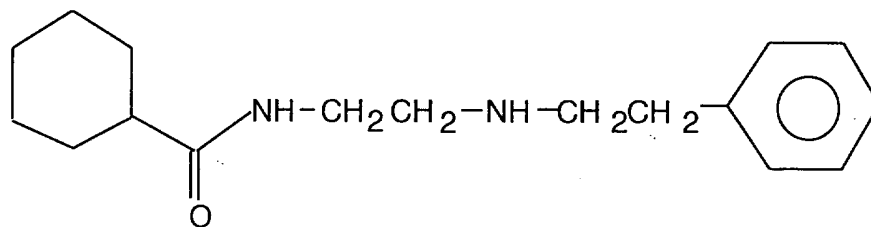
kurioje X yra vandenilis ar metoksilas, n yra 2 arba 3, R' yra metilas arba vandenilis ir R yra metilas arba N-[4-(2-ftalimido) butilas]. Junginiai turi kai kurių giminingumą su 5-HT_{1A} receptoriui.

Keletas junginių, kurių formulė



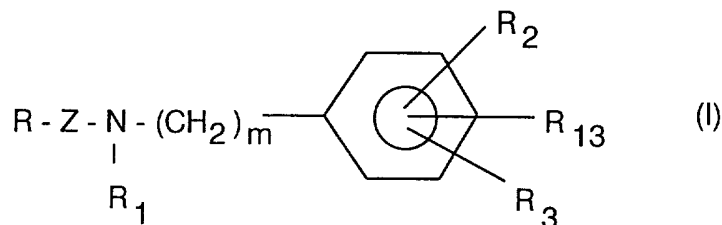
aprašyti žurnale Bull.Chim.Soc.Fr. 1975, (3-4, Pt.2) 846-9. Šie junginiai naudojami kaip tarpinės medžiagos 8,13-diazasteroidų sintezei.

Keletas junginių, kurių formulė



aprašyti Khim. Geterotsikl. Soedin, 1986, (4), 514-517 (CA 106(15):119843z). Šie junginiai panaudoti kaip išeiginės medžiagos 1-aralkil-4-acil-2-piperazinonų sintezei.

Pagal šį išradimą nustatyta, kad nauji junginiai, kurių bendra formulė I



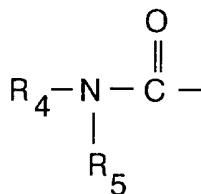
arba jų farmaciškai tinkančios druskos, kurioje Z - prisotinta arba neprisotinta grandinė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, m yra 2 arba 3.

R₁ yra vandenilio atomas arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

R₂, R₃ ir R₁₃ yra išsidėsčiusios fenilo žiedo orto-, meta- ar para- padėtyse, vienodos arba skirtingos ir parinktos iš šių grupių: H, OH, OR₁₄, halogeno, CO₂R₉, CN, CF₃, NO₂, NH₂, COCH₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, CONR₁₀R₁₁, OCOR₁₂, kurioje R₉, R₁₂ ir R₁₄ yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, R₁₀ ir R₁₁ yra tokie patys ar skirtingi ir reiškia vandenilį arba linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 6 anglies atomų.

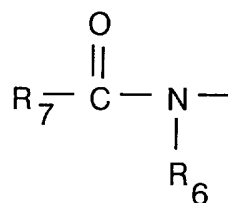
R yra

1)



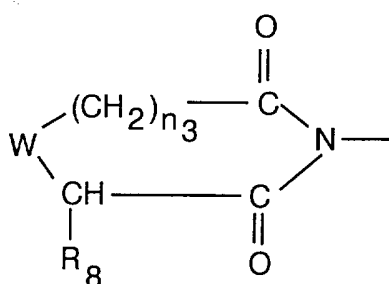
kurioje R₄ ir R₅ yra tie patys arba skirtingi; kai skirtingi, reiškia vandenilį, linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 5 anglies atomų arba pavaduotą ar nepavaduotą cikloalkilo grupę ir kai tie patys, reiškia linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 5 anglies atomų, arba R₄ ir R₅ kartu sudaro -(CH₂)_{n1}-, kur n₁ yra 3-7, arba

2)



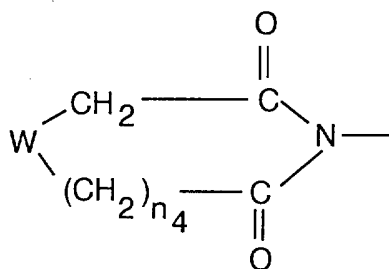
kurioje R_6 yra vandenilio atomas, linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ir R_7 yra pavaduota arba nepavaduota cikloalkilo grupė; arba R_6 ir R_7 kartu sudaro $-(\text{CH}_2)_{n_2}-$, kur n_2 yra 3-6, arba

3)



kurioje W nebūtinai pavaduotas karbociklinis(iai) žiedas(ai) arba nebūtinai pavaduota metileno grupė, ir R_8 yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 5 anglies atomų arba fenilo grupė, n_3 yra 0-2 arba

4)



kurioje W yra pasirinktinai pavaduotas karbociklinis(iai) žiedas(ai), arba pasirinktinai pavaduota metileno grupė ir n_4 yra 1 ar 2, racemato arba optiškai aktyvioje formoje,

rodo giminingumą D₃ receptoriams. Kai kurie junginiai dar rodo giminingumą 5-HT_{1A} ir D₂ receptoriams. Šie efektai sudaro galimybę vartoti junginius, paminėtus aukščiau, psichinių susirgimų gydymui, pvz., psichozės, šizofrenijos ir depresijos.

Pagal apibrėžimą, duotą aukščiau, pageidautina, kad R₂, R₃ ir R₁₃ būtų vandenilis, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, CONR₁₀R₁₁, CF₃, nitro ar amino grupė; pageidautina, kad R₁₀ ir R₁₁ būtų vandenilis, metilas ar etilas.

Pageidautina, kad halogenas, paminėtas apibrėžime aukščiau, būtų fluoras, chloras ar bromas.

Pageidautina, kad Z, paminėtas apibrėžime aukščiau, būtų prisotinta grandinė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, ir neprisotinta grandinė, turinti nuo 4 iki 6 anglies atomų.

Pageidautina, kad R₄ ir R₅, paminėti apibrėžime aukščiau, būtų tie patys ir reikštų linijinę ar šakotą alkilo grupę, arba R₄ ir R₅ kartu sudarytų -(CH₂)_{n₁}, pageidautina, kad n₁ būtų nuo 4 iki 6.

Pageidautina, kad R₆, paminėtas apibrėžime aukščiau, būtų vandenilio atomas arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų.

Pageidautina, kad karbociklinis(iai) žiedas(ai), paminėtas apibrėžime aukščiau, būtų mono-, bi- ar policiklinis(iai) žiedas(ai), turintis(tys) nuo 5 iki 10 anglies atomų, tokie kaip ciklopentilas, cikloheksilas ar cikloheptilas.

Pageidautina, kad pakaitai karbocikliniame(iuose) žiede(uose), paminėti apibrėžime aukščiau, būtų vandenilio atomas arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Pageidautina, kad cikloalkilo grupė, paminėta apibrėžime aukščiau, būtų mono-, bi- ar policiklinis(iai) žiedas(ai), turintis(tys) nuo 3 iki 12 anglies atomų, kaip adamantilas, cikloheptilas, cikloheksilas, ciklopentilas, biciklooktilas, bicikloheptilas, biciklononilas, bicikloheptenilas, biciklooktenilas, biciklononenilas.

Pageidautina, kad metileno grupės pakaitai, paminėti apibrėžime aukščiau, būtų vandenilio atomas arba alkilo grupė(ės), turinti(čios) nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Labiausiai pageidaujami yra šie junginiai:

8-(4-{[2-(4-Amino-3-trifluormetilfenil)etil]metilamino}butil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-diono oksalatas;

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}-butil)amidas

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(5-brom-2-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas

Biciklo[2.2.2]oktan-1-karboksirūgštis (6-{[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]metilamino}heksil)amido hidrochloridas

Biciklo[2.2.2]oktan-1-karboksirūgštis (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}-butil)amidas

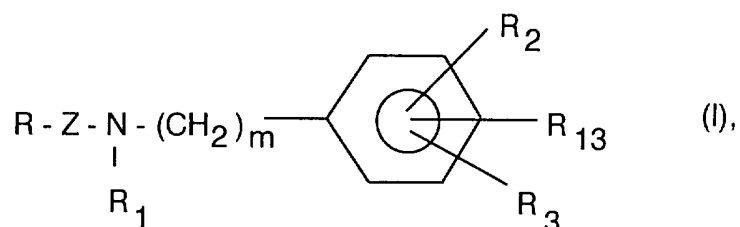
Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(2-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(2-chlor-4-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(2,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas.

Gavimas

Junginiai bendros formulės I



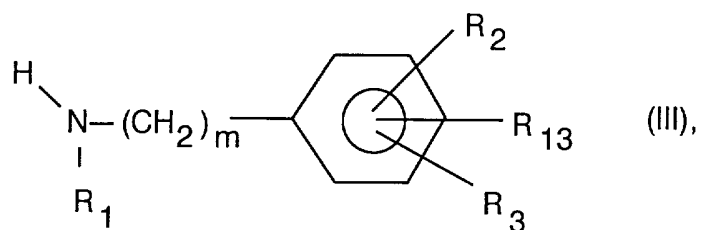
kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃, Z ir m yra apibrėžti aukščiau, gaunami vienu iš šių alternatyvių būdų:

A. Reakcija junginio, kurio bendra formulė II



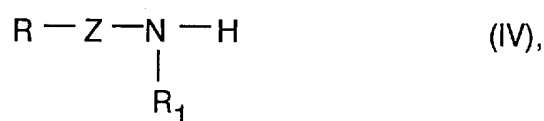
kurioje R ir Z yra apibrėžti aukščiau, ir X yra atitinkama atskylanti (nueinanti) grupė, kaip halogenas, arilsulfonatas ar alkilsulfonatas, arba X yra grupė

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{C} - \text{Y}
 \end{array}$$
 , kurioje Y yra vandenilis, hidroksilas, halogenas ar alkoksilas, su junginiu, kurio bendra formulė III

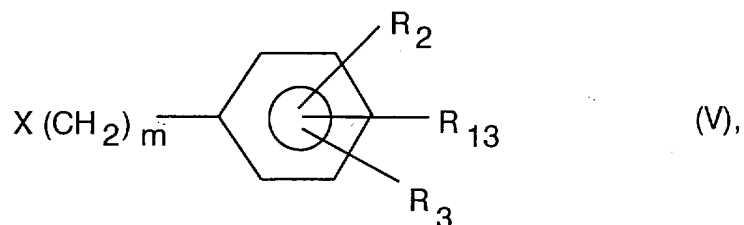


kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m yra apibrėžti aukščiau, tinkamame tirpiklyje tokiam, kaip alkoholis, DMF, acetonitrilas ar DMSO, dalyvaujant bazei tokiai, kaip trietilaminas, natrio hidroksidas, kalio karbonatas ir katalitiniams kiekiams natrio ar kalio halogenidų tokių, kaip KI, kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką arba dalyvaujant atitinkamam redukciniam agentui tokiam, kaip natrio cianoborohidridas ar ličio-aluminio hidridas, vienastadijiniu ar daugiastadijiniu būdu.

B. Reakcija junginio, kurio bendra formulė IV

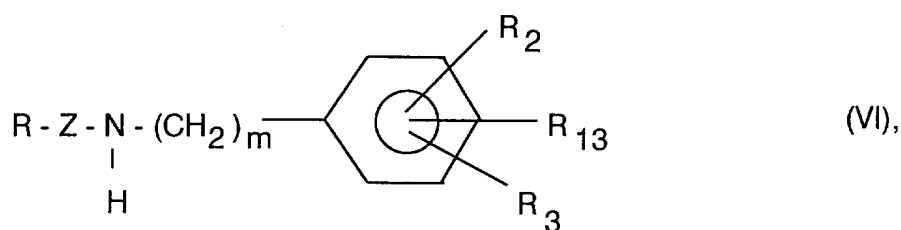


kurioje R , Z ir R_1 apibrėžti aukščiau, su junginiu, kurio bendra formulė V



kurioje X, m, R₂, R₃ ir R₁₃ apibrėžti aukščiau, tinkamame tirpiklyje tokiam, kaip alkoholis, DMF, acetonitrilas ar DMSO, dalyvaujant bazei tokiai, kaip trietilaminas, natrio hidroksidas ar kalio karbonatas ir katalitiniam kiekiui natrio ar kalio halogenido tokiam, kaip KI, kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką arba dalyvaujant atitinkamam redukciniam agentui tokiam, kaip natrio cianoborohidridas ar ličio-aluminio hidridas, vienastadijiniu ar daugiastadijiniu būdu.

C. Reakcija junginio, kurio bendra formulė VI



kurioje R, Z, m, R₂, R₃ ir R₁₃ apibrėžti aukščiau, su junginiu, kurio bendra formulė VII

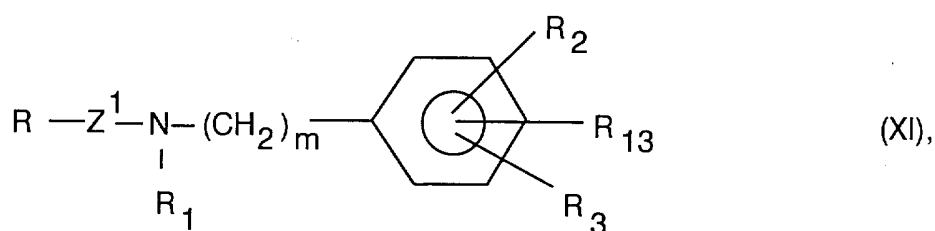


kurioje R₁ ir X apibrėžti aukščiau, atitinkamame tirpiklyje, kaip alkoholis, DMF, acetonitrilas ar DMSO, dalyvaujant bazei tokiai, kaip trietilaminas, natrio hidroksidas ar kalio karbonatas ir katalitiniam kiekiui natrio ar kalio halogenido tokiam, kaip KI, kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką ar dalyvaujant atitinkamam redukciniam agentui tokiam, kaip natrio cianoborohidridas ar ličio-aluminio hidridas vienastadijiniu ar daugiastadijiniu būdu.

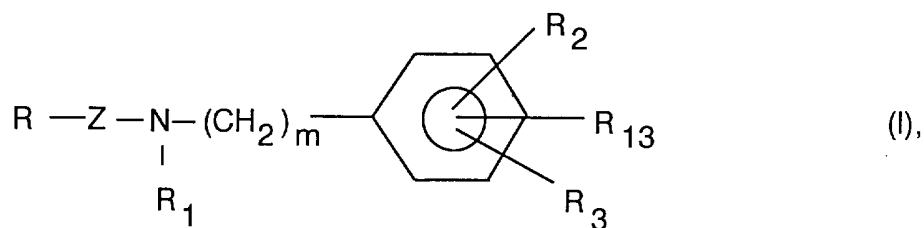
$$\text{R}_7-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{T} \quad (\text{VIII}),$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{W} - (\text{CH}_2)_{n_3} - \text{C} - \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_{n_4} - \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \quad (\text{IX}),$$
$$\text{H}_2\text{N}-\text{Z}-\underset{\text{R}_1}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_{13}) \quad (\text{X}),$$

kurioje Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m apibrėžti aukščiau, tinkamame tirpiklyje tokiame, kaip dichlormetanas, chloroformas, toluenas, acto rūgštis ar tetrahidrofuranas, vykdoma artimai kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką.

E. Pavertimas junginio, kurio bendra formulė XI

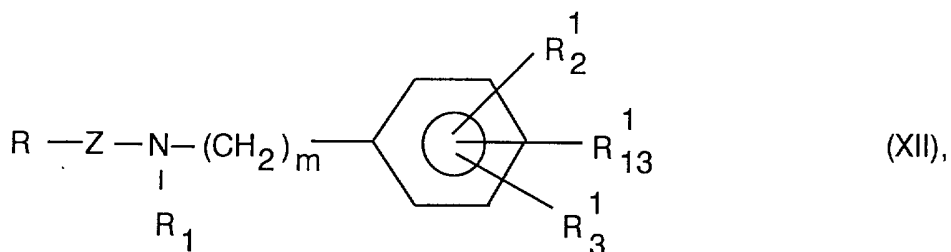


kurioje R , R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m apibrėžti aukščiau, ir Z^1 reiškia nesočią grandinę, turinčią 3-6 anglies atomus, į junginį, kurio bendra formulė I

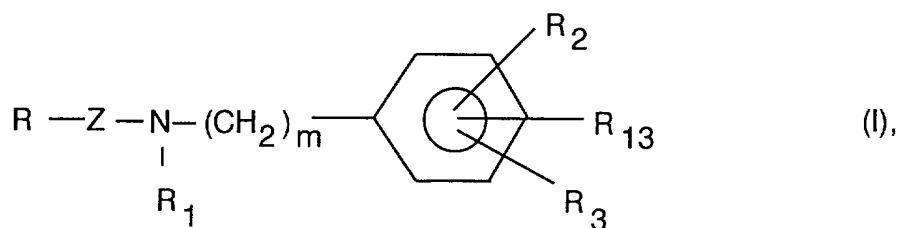


kurioje R , R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} , Z ir m apibrėžti aukščiau, tinkamo redukcinio agento pagalba tokio, kaip vandenilis, hidridai, boranai, natris amoniake ar cinkas, dalyvaujant atitinkamam katalitiniam reagentui tokiam, kaip paladis, platina, nikelio druskos, švino druskos, vario druskos, tinkamame tirpiklyje tokiame, kaip etanolis, tetrahidrofuranas, toluenas, heksametilfosforotriamidas kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką.

F. Pavertimas junginio, kurio bendra formulė XII

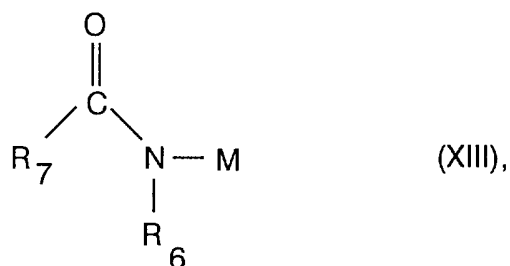


kurioje R, R₁, Z ir m apibrėžti aukščiau, ir R₂¹, R₃¹ ir R₁₃¹ reiškia pakaitus, kurie gali būti pakeisti tinkamų reakcijų metu tokių, kaip redukcija, hidrogeninimas, hidrolizė, demetilinimas, nitrinimas, esterifikacija, halogeninimas, acetilinimas, karbonilinimas (C=O) arba dehidratacija, arba kitos tinkamos reakcijos metu, į junginį, kurio bendra formulė I

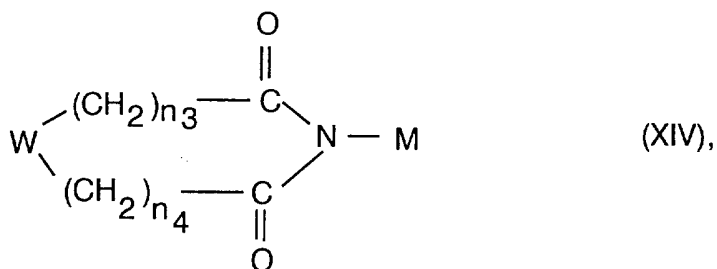


kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃, Z ir m apibrėžti aukščiau.

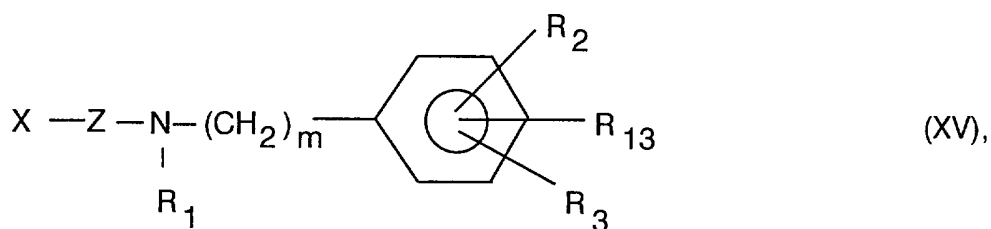
G. Reakcija junginio, kurio bendra formulė XIII



kurioje R_6 ir R_7 yra apibrėžti aukščiau ir M reiškia tinkamus šarminius metalus tokius, kaip natriis ar kalis, arba junginio, kurio bendra formulė XIV

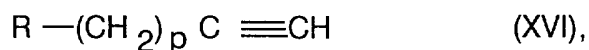


kurioje W , n_3 , n_4 ir M yra apibrėžti aukščiau, su junginiu, kurio bendra formulė XV

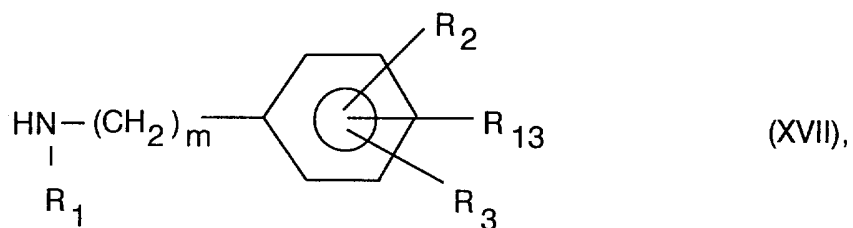


kurioje X , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m apibrėžti aukščiau, tinkamame tirpiklyje tokiame, kaip DMF, acetonitrilas ar DMSO, dalyvaujant bazei tokiai, kaip trietilaminas, natrio hidroksidas ar kalio karbonatas, kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką.

H. Reakcija junginio, kurio bendra formulė XVI



kurioje R apibrėžtas aukščiau; p yra 1-3; su paraformaldehidu ir junginiu, kurio bendra formulė XVII



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m apibrėžti aukščiau, tinkamame tirpiklyje tokiame, kaip dioksanas, acetonas ar etanolis, dalyvaujant tinkamam katalizatoriui tokiame, kaip vario acetatas, kambario ar aukštesnėje temperatūroje ilgą laiką.

Vaistų gamyba

Pagal šį išradimą junginiai, kurių formulė I, paprastai vartojami enteraliniu, rektaliniu ar parenteraliniu būdu, farmacinio preparato, sudaryto arba iš aktyvios medžiagos laisvos bazės arba farmaciškai tinkamos netoksiškos rūgščių prisijungimo druskos pavidalu, pvz., hidrochlorido, hidrobromido, laktato, acetato, fosfato, sulfato, sulfamato, citrato, tartrato, oksalato ir pan., sąryšyje su farmacijoje tinkama vaistine forma. Vaistinė forma gali būti kieta, pusiau kieta ar skysta. Paprastai aktyvi medžiaga sudaro nuo 0,1% iki 99% vaisto svorio, konkrečiau, nuo 0,5% iki 20% injekcijoms ir nuo 0,2% iki 50% enteraliniam vartojimui skirtų vaistų svorio.

Norint paruošti farmacinių preparatų, turinčių savo sudėtyje junginį, kurio formulė I, vaistinę formą, skirtą enteraliniam vartojimui, pasirinktas junginys gali būti sumaišytas su kietu užpildu, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolais tokiais, kaip bulvių, kukurūzų ar amilopektinas, celiuliozės dariniai, rišamoji medžiaga tokia kaip želatina ar polivinilpirolidonas, ir tepalas toks, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, vašakai, parafinas ir pan., ir tada supresuojami į tabletes. Jeigu reikalingos apvalkalu padengtos tabletės, šerdinė tabletės dalis, gauta pagal ankstesnį aprašymą, gali būti padengta koncentruotu cukraus sirupu, turinčiu savo sudėtyje, pvz., gumiarabiko, želatinos, talko, titano dioksido ir pan. Dar tabletės gali būti padengtos polimeru, gerai žinomu šioje srityje, ištirpintu lakiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje arba vandenyje. Norint lengvai atskirti tabletes, į kurių sudėtį įeina skirtingos aktyvios medžiagos, arba skirtingi aktyvių junginių kiekiai, į šiuos apvalkalus gali būti pridėta dažų.

Norint pagaminti plastiškas želatinos kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti sumaišyta, pvz., su augaliniu aliejumi ar polietilenglikoliu. Kietos želatinos kapsulės gali būti užpildytos aktyvios medžiagos granulėmis, panaudojant bet kurį iš aukščiau paminėtų užpildų tabletėms, pvz., sacharozę, sorbitą, manitą, krakmolus (pvz., bulvių, kukurūzų krakmolus arba amilopektinas), celiuliozės darinius ar želatiną. Taip pat skystais ar pusiau kietais vaistais gali būti užpildytos kietos želatinos kapsulės.

Vaistinė forma, skirta rektaliniam vartojimui, gali būti tirpalų ar suspensijų pavidalu arba gali būti paruošta žvakučių pavidalu, į kurių sudėtį įeity aktyvioji medžiaga, sumaišyta su neutraliu riebiuoju pagrindu, arba želatinos rektalinės kapsulės, užpildytos aktyviąją medžiaga, sumaišyta su augaliniu ar vazelino aliejumi.

Skysti preparatai, skirti enteraliniam vartojimui, gali būti sirupų arba suspensijų pavidalu, pvz., tirpalai, į kurių sudėtį įeina 0,2-20 svorio procentų čia aprašytos aktyvios medžiagos, o atsvarai - cukrus ir etanolio, vandens, glicerino ir propilenglikolio mišinys. Pasirinktinai į šių skystų preparatų sudėtį gali įeiti dažančios aromatinės medžiagos, sacharinas ir tirštintojas - karboksimetilceliuliozė ar kiti užpildai, gerai žinomi šioje srityje.

Tirpalai, skirti parenteraliniam vartojimui, gali būti paruošti vandenyje tirpios farmacijoje vartojamos aktyvios medžiagos druskos vandeninio tirpalo pavidale, pageidautinos koncentracijos nuo 0,5-10 svorio procentų. Į šių tirpalų sudėtį dar gali įeiti stabilizavimo priemonės ir/arba buferinės medžiagos, ir jie gali būti tinkami aprūpinant įvairaus dozavimo ampulėmis.

Atitinkamos išradimo junginių paros dozės žmonių terapeutiniam gydymui yra 50-500 mg enteralinio ir iki 100 mg parenteralinio vartojimo atveju.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys (Būdas A)

8-(4-{[2-(4-Amino-3-trifluormetilfenil)etil]metilamino}butil)-8-azaspiro[4.5]dekan-7,8-diono oksalatas

N-metil-4-amino-3-trifluormetilfenetilamino (520 mg, 2,38 mmol), N-(4-brombutil)-8-azaspiro[4.5]dekan-7,9-diono (792 mg, 2,6 mmol), kalio karbonato (359 mg, 2,6 mmol) ir kalio jodido (katalitinis kiekis) mišinys kaitinamas DMF (25 ml) 90°C temperatūroje 3 val. Tirpiklis nugarintas vakuume ir liekana ištirpinta etrio ir vandens mišinyje. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas ir, nugarinus tirpiklį, gauta 1,11 g alyvos pavidalo medžiagos, kuri buvo gryninta chromatografijos pagalba (eliuentas - metanolis), gauta 460 mg (1,1 mmol) grynos bazės. Ji ištirpinta diizopropilo eteryje ir paveikta 130 mg oksalo rūgšties dihidrato. Nuosėdos perkristalintos iš diizopropilo eterio-etanolio mišinio, gauta 362 mg (0,7 mmol) reikiamo junginio. Lyd.t. 83-86°C.

Analogiškai buvo gauti šie junginiai (2-34 pavyzdžiai):

2 pavyzdys

1-(3-{[2-(4-Amino-3-trifluormetilfenil)etil]propilamino}propil)-3-fenilpirolidin-2,5-dionas

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,36-7,10 (m, 7H); 6,66 (d, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,60 (t, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,80 (dd, 1H); 2,60 (s, 4H); 2,50 (t, 2H); 2,43 (t, 2H); 1,75 (k, 2H); 1,59 (k, 2H); 0,87 (t, 3H).

3 pavyzdys

8-(6-{Izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}-heksil-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-diono oksalatas

Lyd.t. 117-119⁰C.

4 pavyzdys

8-(4-{Propil-[3-(2-metoksifenil)propil]amino}butil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dionas

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,14 (m, 2H); 6,84 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 2,58 (s, 4H); 2,40 (m, 12H); 1,70 (m, 4H); 1,45 (m, 8H); 0,82 (t, 3H).

5 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgšties (4-{[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}butil)amidas

¹H BMR (CDCl₃), δ: 6,79 (d, 1H); 6,72 (m, 2H); 6,15 (pl.s, 1H); 3,86 (s+s, 3+3H); 3,22 (k, 2H); 2,67 (pl.s, 4H); 2,46 (m, 4H); 2,03 (m, 1H); 1,75 (m, 5H); 1,43 (m, 8H); 1,23 (m, 3H); 0,89 (t, 3H).

6 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgšties (4-{[2-(5-brom-2-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amino oksalatas

Lyd.t. 104-106⁰C.

7 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(5-metoksi-2-nitrofenil)etil] propilamino} butil)amido oksalatas (NCA 319)

Lyd. t. 144-148 °C.

8 pavyzdys

2,2,3,3-Tetrametil-ciklopropankarboksirūgštis (4-{[2-(3-chlor-2-metoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 107-113 °C.

9 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(4-chlor-3-metoksifenil)etil]propilamino} butil)amido oksalatas

Lyd. t. 163-165 °C.

10 pavyzdys

1-Fenil-ciklopropankarboksirūgštis (6-{[2-(2-metoksifenil)etil]metilamino}-heksil)amido oksalatas

Lyd. t. 60-64 °C.

11 pavyzdys

1-Fenil-ciklopropankarboksirūgštis (4-{[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]izopropilamino}butil)amido dihidrochloridas

Lyd. t. 180-181 °C.

12 pavyzdys

Biciklo[2.2.2]oktan-1- karboksirūgštis (6-{[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]metilamino}heksil)amido hidrochloridas

Lyd. t. 54-58 °C.

13 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(2-metoksifenil)etil]metilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 78-82 °C.

14 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(2,3-dimetoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 99-101 °C.

15 pavyzdys

2,2,3,3- Tetrametil-ciklopropankarboksirūgštis (4-{[2-(3-brom-4-metoksifenil)etil]propilamino}butil)amidas

Lyd. t. 69-73 °C.

16 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(2-chloro-4-metoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas (NCA 541)

Lyd. t. 90-93 °C.

17 pavyzdys

2,2,3,3- Tetrametil-ciklopropankarboksirūgštis (4-{[2-(2,5-dimetoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 138-141 °C.

18 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 132-134 °C.

19 pavyzdys

8-(4-{Izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}butil-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dionas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,14 (m, 2H); 6,85 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,58 (m, 6H); 2,46 (m, 2H); 1,70 (m, 4H); 1,49 (m, 8H); 0,99 (d, 6H).

20 pavyzdys

8-(6-{[2-(3-Amino-4-chlorfenil)etil]propilamino}heksil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dionas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,11 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,50 (dd, 1H); 4,02 (pl.s, 2H); 3,75 (t, 2H); 2,58 (s, 6H); 2,42 (m, 8H); 1,70 (m, 4H); 1,58 (m, 4H); 1,27 (m, 4H); 0,86 (t, 3H).

21 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(3-metoksifenil)etil]propilamino}butil)amido oksalatas

Lyd. t. 131-135 $^{\circ}\text{C}$.

22 pavyzdys

1-(4-{Izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}butil)perhidroazepin-2-onas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,15 (dd, 2H); 6,85 (dd, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,30 (m, 4H); 2,98 (m, 1H); 2,70 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 1,68 (m, 6H); 1,46 (m, 4H); 0,98 (d, 6H).

23 pavyzdys

trans-4-Propilcikloheksankarboksirūgštis 5-{[2-(4-nitrofenil)etil]propilamino}-
pentilamido oksalatas

Lyd. t. 101-105 °C.

24 pavyzdys

trans-4-Propilcikloheksankarboksirūgštis 5-{[2-(4-amino-3,5-
dibromfenil)etil]propilamino}pentilamido oksalatas

Lyd. t. 131-135 °C.

25 pavyzdys

trans-4-Propilcikloheksankarboksirūgštis 5-{[2-(2-chlor-4-nitrofenil)etil]
propilamino} pentilamidas

Lyd. t. 84-86 °C.

26 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(3-cian-4-nitrofenil)etil]propilamino}-
butil)amidas

Lyd. t. 48-52 °C.

27 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgštis N-(4-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]propilaminobutil)amidas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,24 (d, 1H); 7,14 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H); 5,77 (pl.s, 1H); 3,26-3,20 (m, 2H); 2,70 (s, 4H); 2,58-2,50 (m, 4H); 2,07-1,99 (m, 1H); 1,86-1,21 (m, 16H); 0,90 (t, 3H).

28 pavyzdys

Cikloheksankarboksirūgštis N-(4-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]butilaminobutil)amidas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,24 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H); 5,81 (pl.s, 1H); 3,26-3,20 (m, 2H); 2,61 (s, 4H); 2,45 (t, 4H); 2,07-1,99 (m, 1H); 1,86-1,21 (m, 18H); 0,91 (t, 3H).

29 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{N-izopropil-2-(2-metoksi-5-bromfenil)etilamino}butilamido oksalatas

Lyd. t. 40-50 $^{\circ}\text{C}$.

30 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{N-izopropil-2-(2-metoksi-5-fluorfenil)etilamino}butil)amidas

^1H BMR (CDCl_3), (bazė), δ : 6,83 (m, 2H); 6,75 (dd, 1H); 5,60 (pl.s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,20 (k, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,65 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,04 (pl.s, 3H); 1,84 (pl.s, 6H); 1,71 (m, 6H); 1,43 (m, 4H); 0,97 (d, 6H).

31 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (5-{2-(4-metoksifenil)etil}aminopentil)amidas

Lyd. t. 63-64,5 $^{\circ}\text{C}$.

32 pavyzdys

[3-{N-propil-2-(2-chlor-4-metoksifenil)etilamino}propil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1,3-diono hidrochloridas

Lyd. t. 152-154,5 $^{\circ}\text{C}$.

33 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (3-{N-propil-2-(2-chlor-4-metoksifenil)etilamino}propil)amidas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,10 (d, 1H); 7,01 (pl.s, 1H); 6,89 (d, 1H); 6,75 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,32 (k, 2H); 2,81 (m, 2H); 2,68 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,50 (t, 2H); 2,01 (pl.s, 3H); 1,83 (s, 6H); 1,69 (pl. s, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

34 pavyzdys (Būdas B)6-{Izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}heksano rūgšties diizopropilamidas

Į 6-ftalimidoheksano rūgšties (7,83 g, 30 mmol) tirpalą 100 ml tolueno ir 1 ml DMF pridėtas tionilo chloridas (7,2 ml, 160 mmol), ir mišinys šildytas 100 °C temperatūroje 1 val. Nugarinus, likęs rūgšties chloranhidridas ištirpintas 25 ml metileno chlorido ir pridėtas 0-10 °C temperatūroje į diizopropilamino (7,0 g, 70 mmol) tirpalą 100 ml metileno chlorido.

Mišinys maišytas kambario temperatūroje 2 val., tirpiklis nugarintas, liekana ištirpinta eteryje ir ekstrahuota 2N HCl. Organinis tirpiklis nugarintas ir liekana perkristalinta iš diizopropilo eterio ir heksano mišinio (3:2). Ftalimidoheksano rūgšties diizopropilamido išeiga 70%. Lyd. t. 85-86 °C. Šis amidas (1,03 g, 3 mmol) ir hidrazino hidratas (250 mg, 5,3 mmol) kaitintas etanolyje 80 °C temperatūroje 6 val. Mišinys atšaldytas ir nufiltruotas, tirpiklis nugarintas ir liekana ištirpinta vandens ir etilo acetato mišinyje. Iš organinio sluoksnio gauta 440 mg (70%) 6-aminoheksano rūgšties diizopropilamido. Šis junginys (440 mg, 2,0 mmol) reagavo su acetonu (240 mg, 6 mmol) ir natrio cianoborohidridu (226 mg, 3 mmol) metanolyje (pH iki 5-6 sureguliuojamas acto rūgštimi) kambario temperatūroje 5 val. Po to pridėta 2 ml 2M HCl, tirpiklis nugarintas ir liekana po pašalinimo ištirpinta eteryje. Išeiga 400 mg (78%) 6-izopropilaminoheksano rūgšties diizopropilamido. Šis antrinis amidas (400 mg, 1,6 mmol), 2-metoksifenetilo bromidas (iš 2-metoksifenetilo alkoholio ir PBr₃) (516 mg, 2,4 mmol), ir kalio karbonatas (330 mg, 2,4 mmol) 20 ml DMF kaitintas 20 val. Tirpiklis nugarintas ir liekana gryninta staigios ("flash") chromatografijos pagalba (eliuentas - acetonas). Išeiga 180 mg (30%) reikiamo junginio. ¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,15 (m, 2H); 6,85 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,48 (pl.s, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,73 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,46 (t, 2H); 2,28 (t, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,38 (d, 6H); 1,35 (m, 2H); 1,20 (d, 6H); 1,00 (d, 6H).

35 pavyzdys (Būdas B)Cikloheksankarboksirūgštis 4-[(2-feniletil)propilamino]butil}amidas

Cikloheksankarboksirūgštis, 4-metansulfonatbutilamido (1,38 g, 5 mmol), propilamino (3,0 g, 50 mmol) ir natrio karbonato (1,0 g, 10 mmol) mišinys acetonitrile (30 ml) kaitintas 80 °C temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarintas ir liekana ištirpinta eterio ir vandens mišinyje. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 2M HCl, vandeninis sluoksnis pašarintas ir, produktą išpylus į eterį, gauta 510 mg (2,1 mmol) cikloheksankarboksirūgštis 4-propil-aminobutilamido. Ši negryninta medžiaga kaitinta DMF su 2-brometil-benzenu (425 mg, 2,3 mmol) ir kalio karbonatu (317 mg, 2,3 mmol) 80 °C temperatūroje 3 val. Tirpiklis nugarintas, liekana ištirpinta eteryje ir vandenyje, organinis sluoksnis ekstrahuotas 2M HCl, rūgštinė fazė pašarinta ir ekstrahuota eteriu, gauta 454 mg (63%) negrynintos medžiagos, kuri gryninta staigios chromatografijos pagalba (etilo acetatas-trietilaminas -100:4).

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,30-7,16 (m, 5H); 5,80 (pl.s, 1H); 3,22 (k, 2H); 2,70 (d, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,03 (m, 1H); 1,75 (m, 5H); 1,42 (m, 8H); 1,23 (t, 3H); 0,88 (t, 3H).

36 pavyzdys (Būdas C)Adamantan-1-karboksirūgštis (5-{N-propil-2-(4-metoksifenil)etilamino}-pentil)amido oksalatas

Į adamantan-1-karboksirūgštis (5-[2-(4-metoksifenil)etil]aminopentil)amido tirpalą metanolyje (15 ml) pridėtas propanalis (416 L, 6,0 mmol) ir natrio cianoborohidridas (200 mg, 3,0 mmol) ir pH sureguliuojamas iki 5 acto rūgštimi. Po 2 val. maišymo kambario temperatūroje, metanolis nugarintas, pridėta eterio ir organinis sluoksnis plautas 2M amoniaku ir džiovintas. Tirpiklį nugarinus, gauta 630 mg (95%) alyvos pavidalo medžiagos.

Pridėjus oksalo rūgšties (166 mg, 1,3 mmol) į 580 mg (1,3 mmol) bazės tirpalą acetone (10 ml) kartu pridėdant izopropilo eterio, po visų tirpiklių nugarinimo ir praplovimo heksanu, davė 569 mg (85%) baltos kietos medžiagos.

^1H BMR (bazė, CDCl_3), δ : 7,11 (d, 2H); 6,83 (d, 2H); 5,63 (pl.s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,21 (k, 2H); 2,65 (pl.s, 4H); 2,45 (k, 4H), 2,03 (pl.s, 3H); 1,84 (pl.s, 6H); 1,71 (m, 6H); 1,46 (m, 6H); 1,31 (m, 2H).

37 pavyzdys (Būdas D)

Biciklo[2.2.2]oktan-1-karboksirūgšties (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}butil)amidas

Biciklo [2.2.2]oktan-1-karboksirūgštis (0,53 g, 3,4 mmol) ir tionilo chloridas (1ml, 13 mmol), ištirpintas 10 ml tolueno, kaitinti 80°C temperatūroje 3 val. Tirpiklis dalinai nugarintas ir liekana sulašinta į 4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]aminobutilamino (1,2 g, 4,5 mmol) ir trietilamino (3 ml, 20 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido 0°C temperatūroje ir maišyta 1 val. kambario temperatūroje. Mišiniu užpildžius silikagelio kolonėlę ir eliuavus heksano-etilo acetato-trietilamino mišiniu (16:4:1), gauta 1,1 g (86%) alyvos pavidalo medžiagos.

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,15 (dd, 2H); 6,84 (dd, 2H); 5,55 (pl.s, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 2,98 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,45 (t, 2H); 1,67 (m, 6H); 1,60 (m, 7H); 1,45 (m, 4H); 0,95 (d, 6H).

Analogiškai buvo gautas šis junginys (38 pavyzdys):

38 pavyzdys

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}-butil)amidas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,20-7,11 (m, 2H); 6,89-6,83 (m, 2H); 5,6 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,24-3,21 (m, 2H); 2,99 (sept, 1H); 2,75-2,72 (m, 2H); 2,60-2,55 (m, 2H); 2,48-2,43 (m, 2H); 2,06-2,03 (m, 3H); 1,85-1,84 (m, 6H); 1,71-1,69 (m, 6H); 1,48-1,45 (m, 4H); 1,00 (d, 6H).

39 pavyzdys (Būdas E)

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}but-2-enil)amidas

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}but-2-inil)amido (90 mg, 0,21 mmol), nikelio chlorido heksahidrato (60 mg, 0,25 mmol), etilendiamino (0,15 ml, 0,25 mmol) ir natrio borohidrido (0,25 ml 1N tirpalo etanolyje, 0,25 mmol) mišinys 5 ml etanolio maišytas kambario temperatūroje 10 val. Mišinys perfiltruotas, tirpiklis nugarintas ir liekana ištirpinta metileno chloride ir plauta vandeniu. Nugarinus tirpiklį, gauta 71 mg alyvos pavidalo medžiagos.

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,20-7,11 (m, 2H); 6,90-6,83 (m, 2H); 5,75-5,67 (m, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,85-5,50 (m, 1H); 3,93 (dd, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,21 (d, 1H); 3,03 (sept, 1H); 2,77-2,72 (m, 2H); 2,63-2,57 (m, 2H); 2,06-2,01 (m, 3H); 1,84-1,83 (m, 6H); 1,72-1,69 (m, 6H); 1,03 (d, 6H).

Analogiškai buvo gauti šie junginiai (40-42 pavyzdžiai):

40 pavyzdys

Cikloheksanokarboksirūgšties N-(4-[2-(2,3-dimetoksifenil)etil]propilamino- cis-but-2-enil)amido oksalatas

Lyd. t. 113-115 °C.

41 pavyzdys

N-Propil-N-[2-(2,3-dimetoksifenil)etil]-(4-ftalimido-cis-but-2-enil)aminas

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,86-7,83 (m, 2H); 7,72-7,69 (m, 2H); 6,97 (dd, 1H); 6,80-6,76 (m, 2H); 5,79-5,70 (m, 2H); 5,65-5,57 (m, 2H); 4,36 (d, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,42 (d, 2H); 2,81-2,79 (m, 2H); 2,74-2,69 (m, 2H); 2,54-2,49 (m, 2H); 1,57 (sekt., 2H); 0,90 (t, 3H).

42 pavyzdys

N-Propil-N-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenil)etil]-(4-ftalimido-cis-but-2-enil)amino oksalatas

Lyd. t. 136-138 °C.

43 pavyzdys (Būdas F)

8-(4-{Izopropil-[2-(2-hidroksifenil)etil]amino}-butil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dionas.

8-(4-{Izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}-butil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dionas (550 mg, 1,2 mmol), ištirpintas 10 ml metileno chlorido, atšaldytas skystu azotu iki -60°C temperatūros. Po to per 20 min. pridėtas boro tribromidas (0,28 ml, 2,9 mmol), ištirpintas 3 ml metileno chlorido, ir mišinys maišytas 10°C temperatūroje per naktį, po to supiltas į 5 ml natrio bikarbonato tirpalą. Vandeninis sluoksnis paveiktas 1M amoniaku ir ekstrahuotas metileno chloridu. Tirpiklį nugarinus, gauta 410 mg alyvos pavidalo produkto.

^1H BMR (CDCl_3), δ : 8,05 (s, 1H); 7,09 (t, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,72 (t, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,12 (m, 1H); 2,77 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,56 (s, 4H); 2,52 (m, 2H); 1,69 (m, 4H); 1,51 (m, 8H); 1,00 (d, 6H).

44 pavyzdys (Būdas F)

Trifluor-metansulfoninės rūgšties 2-(2{[4-(7,9-diokso-8-aza-spiro[4.5]dek-8-il)butil]izopropilamino}etil)fenilo esteris

Produkto, aprašyto 26 pavyzdyje, (224 mg, 0,56 mmol) tirpalas metileno chloride ir trietilaminas (74 mg, 0,73 mmol) atšaldyti skystu azotu iki -70°C temperatūros. Trifluormetansulfoninės rūgšties anhidridas (190 mg, 0,67 mmol) sudėtas dalimis per 10 min. ir mišinys pašildytas iki 0°C temperatūros ir plautas 1M amoniako tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas (MgSO_4) ir, nugarinus tirpiklį, gauta 200 mg alyvos pavidalo produkto.

^1H BMR (CDCl_3), δ : 7,40-7,25 (m, 4H); 3,75 (t, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,58 (s, 4H); 2,53 (m, 2H); 1,70 (m, 4H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (m, 4H); 0,94 (d, 6H).

45 pavyzdys (Būdas F)

2-(2-{[4-(7,9-Diokso-8-aza-spiro[4.5]dek-8-il)butil]izopropilamino}etil)-N-metilbenzamid

Į produkto, aprašyto 44 pavyzdyje, (360 mg, 0,68 mmol) tirpalą 8 ml dioksano anglies monoksido atmosferoje pridėta paladžio acetatas (10 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(difenilfosfinopropanas (25 mg, 0,06 mmol) ir 4 ml metilamino tirpalo dioksane. Mišinys kaitintas 80 °C temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarintas ir liekana ištirpinta etilo acetate ir plauta sočiu kalio karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas, tirpiklis nugarintas, liekana gryninta chromatografiškai, gauta 260 mg alyvos pavidalo produkto.

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,53 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,17-7,22 (m, 2H); 3,61 (t, 2H); 2,97 (d, 3H); 2,70-2,90 (m, 5H); 2,56 (s, 4H); 2,26 (t, 2H); 1,67-1,72 (m, 4H); 1,42-1,50 (m, 4H); 1,18-1,30 (m, 4H); 1,89 (d, 6H).

46 pavyzdys (Būdas F)

trans-4-Propilcikloheksankarboksirūgšties 5-{[2-(4-amino-2-chlorfenil)etil]propilamino}pentilamid

Lyd. t. 125-130 °C.

47 pavyzdys (Būdas F)

Cikloheksankarboksirūgšties (4-{[2-(4-amino-3-cianofenil)etil]propilamino}-butil)amid

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,15 (m, 2H); 6,66 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 4,34 (s, 2H); 3,43 (t, 2H); 3,19 (m, 2H); 2,56 (s, 4H); 2,38 (m, 4H); 1,95 (m, 5H); 1,42 (pl.s, 6H); 1,22 (pl.s, 4H); 0,83 (t, 3H).

48 pavyzdys (Būdas H)Adamantil-1-karboksirūgšties (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)etil]amino}but-2-inil)amidas

Paraformaldehido (72 mg, 2,4 mmol) ir adamantil-1-karboksirūgšties propargilamido (440 mg, 2,0 mmol) tirpalas 3 ml dioksano šildytas 50 °C temperatūroje 1 val. Katalitinis kiekis vario acetato ir N-izopropil-2-metoksifeniletilaminas (390 mg, 2,0 mmol) pridėti, ir mišinys kaitintas 80 °C temperatūroje 3 val. Atšaldžius, įpilta 10 ml metileno chlorido, ir organinis sluoksnis plautas vandeniu (2x10 ml), tirpiklis nugarintas ir, liekaną išgryninus chromatografiškai (n-heksanas - etilo acetatas), gauta 125 mg alyvos pavidalo produkto.

¹H BMR (CDCl₃), δ: 7,19-7,13 (m, 2H); 6,91-6,84 (m, 2H); 5,7 (s, 1H); 4,00-4,03 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,50-3,46 (m, 2H); 3,04 (sept., 1H); 2,78-2,71 (m, 4H); 2,07-2,03 (m, 3H); 1,84-1,83 (m, 6H); 1,72-1,69 (m, 6H); 1,07 (d, 6H).

Analogiškai gautas šis junginys (49 pavyzdys):

49 pavyzdysCikloheksankarboksirūgšties N-(4-[2-(2,3-dimetoksifenil)etil]propilaminobut-2-inil)amidas

Lyd. t. 69-71 °C.

Farmaciniai preparatai

Šiais pavyzdžiais iliustruojamos atitinkamos farmacinės kompozicijos, vartojamos pagal išradimą. Tablečių gaminimui gali būti sudaromos šios kompozicijos:

1 kompozicija

Junginys, aprašytas 1 pavyzdyje	50 g
Laktozė	85 g
Bulvių krakmolai	40 g
Polivinilpirolidonas	5 g
Mikrokristalinė celiuliozė	18 g
Magnio stearatas	2 g

2 kompozicija

Junginys, aprašytas 1 pavyzdyje	100 g
Laktozė	90 g
Bulvių krakmolai	50 g
Polivinilpirolidonas	5 g
Mikrokristalinė celiuliozė	23 g
Magnio stearatas	2 g

Pagal aukščiau pateiktas kompozicijas gali būti pagaminta 1000 tablečių, į kurių sudėtį įeina atitinkamai 50 mg ir 100 mg aktyvios medžiagos. Esant reikalui, gautos tabletės gali būti padengtos plėvele iš, pvz., hidroksipropilmetilceliuliozės, ištirpintos organiniame tirpiklyje arba vandenyje.

Farmakologija

Pripažinta, kad vaistai, kurie susiriša su dopamino D_2 receptoriais ir yra antagonistai šiems receptoriams, gali būti efektyvūs klinikoje kaip psichotropiniai vaistai (pvz., šizofrenijai gydyti). Dar tikėtina, kad serotoninerginio ($5HT_{1A}$) receptoriaus kaip antagonisto giminingumas gali būti naudinga savybė, siekiant sumažinti ekstrapiramidinio šalutinio veikimo sferą ir padidinti medžiagos efektyvumą psichozinių atveju.

Šios medžiagos, turinčios neabejotiną santykį tarp D_2 ir $5HT_{1A}$ surišimo, išlaikys psichotropinį veikimą tą patį laiką, kaip ir susilpnins šalutinių efektų veikimo sferą ir pagerins efektą.

Išradimo junginiai rodo giminingumą D_3 receptoriams. D_3 receptoriai sukoncentruoti limbinėse smegenų dalyse, kas reiškia, kad vaistai, turintys giminingumą šiems receptoriams, gali turėti mažesnę šalutinį efektą. Keli junginiai dar rodo giminingumą $5HT_{1A}$ ir D_2 receptoriams. Šie efektai sudaro galimybę vartoti junginius, apibrėžtus aukščiau, psichinių sutrikimų, pvz., psichozės, šizofrenijos ir depresijos gydymui.

Farmakologiniai metodai aprašyti žemiau.

D_2 receptoriaus surišimo tyrimas

Ląstelių ir membranos paruošimas. Pelės fibroblasto LTK⁻ ląstelės, išreiškiančios žmogaus D_2 (ilgas) receptorių, buvo palankiomis sąlygomis tiekios dr. O.Kivellio (O.Civelli) (Oregono Sveikatos universitetas) ir augintos Iglo substrate, modifikuotame pagal Dulbeko metodą (ISDM), papildytame 10 mM HEPES, 10% fetalinio veršelių serumo, 225 cm² tūrio kolbose su ventiliaciniais dangteliais (Costar), esant ore 5% CO₂, 37°C temperatūroje. Ląstelės atskirtos 0,05% tripsinu ir 0,02% EDTA fosfatu buferintame fiziologiniame tirpale, centrifuguotos 10 min. esant 300 g, plautos 2 kartus ISDM-e ir homogenizuotos Daunso homogenizatoriaus pagalba 10 mM triso-HCl ir 5 mM MgSO₄ tirpaluose, pH 7,4.

Homogenatas plautas du kartus rišančiame buferyje (50 mM triso-HCl (pH 7,4) 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 4 mM Mg Cl₂, 120 mM NaCl), centrifuguojant 10 min. esant 43500 g, ir bandiniai saugomi -70 °C temperatūroje.

Receptoriaus surišimo tyrimas. Užšaldytos ląstelių membranos atšildytos, homogenizuotos ultragarsiniu dezintegratoriumi (Branson 450) ir suspenduotos rišančiame buferyje, kol bus pasiekta galutinė receptoriaus koncentracija 100 pM. Įvairios bandomo junginio koncentracijos, radioligandas (1 nM ^3H -rakloprido) ir ląstelių homogenatas inkubuotas 60 min. kambario temperatūroje. Pridedant 1 μM (+)-butaklamolio, nustatytas nespecifinis surišimas. Inkubavimas nutrauktas greitai filtruojant per stiklo filtrą (Watman GF/B, paveiktas iš anksto 0,05% polietileniminu) ir plauta šaltu 50 mM tris·HCl (pH 7,4), naudojant ląstelių surinkėją (Brandel). Filtrų radioaktyvumas išmatuotas skystiniu scintiliaciniu analizatoriumi (Packard 2200 CA ar 2500 TR), kurio efektyvumas apie 50%, pridėjus skysto scintiliatoriaus (Packard Ultima Gold, 3 ml). Duomenys analizuoti nelinijinės regresijos metodu, naudojant "LIGAND" programą, ir pateikti kaip K_i reikšmės.

5-HT_{1A} receptoriaus surišimo tyrimas

Audinio paruošimas. Žiurkės dekapituotos ir lede išpjautas hipokampus. Hipokampus homogenizuotas, naudojant prietaisą "Ultra Turrax", 50 mM tris·HCl buferyje, turinčiame 10 mM EDTA, pH 7,4. Homogenatas centrifuguotas (naudojant "Sorvall RC-5B) 10 min. 19.500 apsisukimų per minutę greičiu (43,500 x g), 4 °C temperatūroje. Nuosėdos suspenduotos 50 mM tris·HCl buferio (pH 7,4) ir dar kartą centrifuguotos. Galutinės nuosėdos suspenduotos 0,32 M sacharozės ir iki naudojimo atšaldytos iki -20 °C temperatūros.

Tyrimų dieną užšaldytas homogenatas atšildytas ir suspenduotas rišančiame buferyje (50 mM tris·HCl buferis, pH 7,4, turintis sudėtyje 2 mM CaCl_2 , 1 mM Mg Cl_2) atitinkamai po 2,5 mg pradinio (drėgno) svorio į mėgintuvėlį. Norint pašalinti endogeninį serotoniną, homogenatas inkubuotas 10 min. 37 °C temperatūroje, po to, norint gauti galutinę koncentraciją 10 μM , pridėta pargylino.

Receptoriaus surišimo tyrimas

Įvairios bandomo junginio koncentracijos (praskiesta 0,1% askorbino rūgštyje), radioligandas (1nM ^3H -8-OH-DPAT, praskiestas rišančiame buferyje) ir homogenatas inkubuotas 37°C temperatūroje 45 min. į galutinį 0,5 ml tūrį. Nespecifinis surišimas gautas, kaip tai būtina, esant 100 μM nežymėto serotonino. Inkubacija vyks dėka greito filtravimo per stiklo filtrą (Watman GF/B) ir po to

einančio plovimo šaltu 50 mM tris-HCl buferiu (pH 7,4), naudojant ląstelių surinkėją (Brandel). Filtrų radioaktyvumas išmatuotas skystiniu scintiliaciniu spektrometru (Beckman LS 5000 TD ar Packard 2500 TR). Duomenys analizuoti nelinijinės regresijos būdu, naudojant programą "LIGAND", ir pateikti kaip K_i reikšmės.

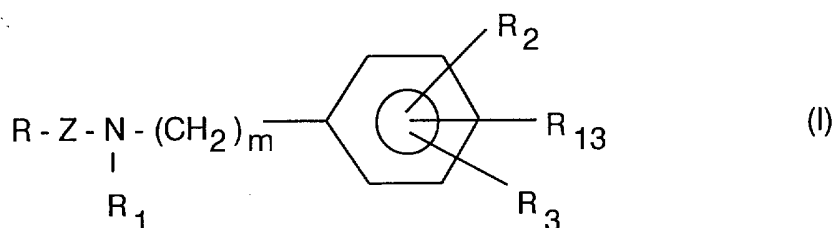
D₃ receptoriaus surišimo tyrimas

Ląstelių ir membranos paruošimas. Kinietiško žiurkėno patelės kiaušidės ląstelės, išreiškiančios žmogaus D₃ receptorių, įsigytos iš Insern instituto (Paryžius, Prancūzija), augintos Iglo substrate, modifikuotame pagal Dulbeko metodą, papildytos 10 mM HEPES, 10% dializuoto fetalinio veršelių serumo ir PeSt (70 µg/ml benzilpenicilino K ir 10 µg/ml streptomicino sulfato) 225 cm² kolbose su ventiliaciniais dangteliais (Costar), esant ore 5% CO₂, 37°C temperatūroje. Ląstelės atskirtos 0,05% tripsinu ir 0,02% EDTA fosfatu buferintame fiziologiniame tirpale, centrifuguojant 10 min. esant 300 g, du kartus plautos ISDM-u ir homogenizuotos Daunso homogenizatoriumi su 10 mM triso-HCl ir 5 mM MgSO₄ (pH 7,4). Homogenatas plautas du kartus rišančiame buferyje (50mM triso-HCl (pH 7,4) su 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 4 mM MgCl₂, 120 mM NaCl), centrifuguotas 10 min. esant 43.500 g, ir bandiniai laikomi -70°C temperatūroje.

Receptoriaus surišimo tyrimas. Užšaldytos ląstelių membranos atšildytos, homogenizuotos ultragarsinio dezintegratoriaus (Branson 450) pagalba ir suspenduotos rišančiame buferyje iki galutinės receptoriaus koncentracijos 100pM. Įvairios tiramo junginio koncentracijos, radioligandas (1 nM ³H - Raclopride) ir ląstelių homogenatas inkubuotas 60 min. kambario temperatūroje. Pridėjus 1 µM (+)-butaklamolio (Butaclamole), nustatytas nespecifinis surišimas. Inkubacija baigta greitai filtruojant per stiklo filtrą (Whatman GF/B, sumirkytas 0,05% polietileniminu), ir plauta šaltu tris-HCl (50 mM, pH 7,4), naudojant ląstelių surinkėją (Brandel). Filtrų radioaktyvumas išmatuotas skystiniu scintiliaciniu analizatoriumi (Packard 2200 CA ar 2500 TR) su apie 50% aktyvumo koeficientu po scintiliacinio kokteilio (Packard Ultima Gold, 3 ml) pridėjimo. Duomenys analizuoti nelinijinės regresijos būdu, naudojant programą "LIGAND", ir pateikti kaip K_i reikšmės.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė I



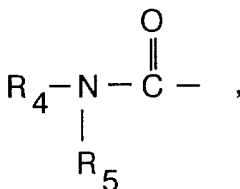
arba jo farmaciškai tinkamos druskos, kurioje Z yra prisotinta arba neprisotinta grandinė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, m yra 2 arba 3,

R₁ yra vandenilio atomas, arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

R₂, R₃ ir R₁₃ yra išdėstytos fenilo žiedo orto-, meta- ar para- padėtyse, yra tos pačios arba skirtingos ir parinktos iš šių grupių: H, OH, OR₁₄, halogeno, CO₂R₉, CN, CF₃, NO₂, NH₂, COCH₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, CONR₁₀R₁₁, OCOR₁₂, kur R₉, R₁₂ ir R₁₄ yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, R₁₀ ir R₁₁ yra tos pačios ar skirtingos, ir reiškia vandenilį arba linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 6 anglies atomų,

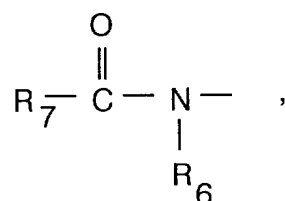
R yra

1)



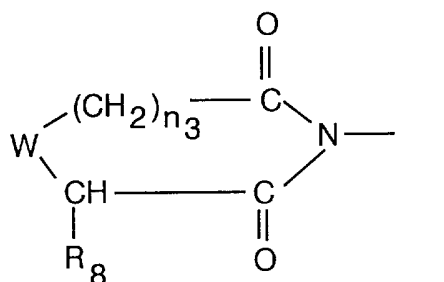
kurioje R₄ ir R₅ yra tos pačios arba skirtingos, ir kai skirtingos - reiškia vandenilio atomą, linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 5 anglies atomų arba pavaduotą ar nepavaduotą cikloalkilo grupę; o kai tos pačios, reiškia linijinę ar šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 5 anglies atomų, arba R₄ ir R₅ kartu sudaro -(CH₂)_{n₁}-, kur n₁ yra 3-7, arba

2)



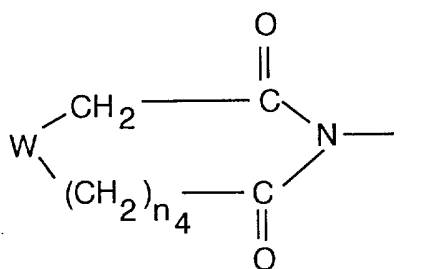
kurioje R_6 yra vandenilio atomas, linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ir R_7 yra pavaduota arba nepavaduota cikloalkilo grupė, arba R_6 ir R_7 kartu sudaro $-(\text{CH}_2)_{n_2}-$, kur n_2 yra 3-6, arba

3)



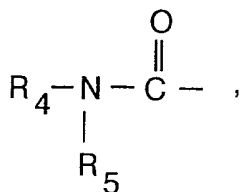
kurioje W nebūtinai pavaduotas karbociklinis(iai) žiedas(ai) arba nebūtinai pavaduota metileno grupė, ir R_8 yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 5 anglies atomų, arba fenilo grupė, n_3 yra 0-2, arba

4)



kurioje W yra nebūtinai pavaduotas karbociklinis(iai) žiedas(ai), arba nebūtinai pavaduota metileno grupė ir n_4 yra 1 arba 2, racemato ar optiškai aktyvioje formoje.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kai bendroje formulėje I R yra



R₁ yra vandenilio atomas arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

R₂ yra vandenilio atomas, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, CONR₁₀R₁₁, nitro ar amino grupės,

R₃ yra metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, CONR₁₀R₁₁, CF₃, nitro ar amino grupės,

R₄ yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

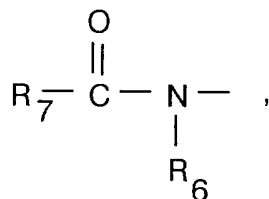
R₅ yra linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba R₄ ir R₅ kartu sudaro -(CH₂)_{n1},

R₁₃ yra vandenilis, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, CONR₁₀R₁₁, CF₃, nitro ar amino grupės,

Z, kai prisotinta grandinė - turi 3-6 anglies atomus, kai neprisotinta grandinė - turi 4-6 anglies atomus, ir

m yra 2 arba 3.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kai bendroje formulėje I R yra



R_1 yra vandenilio atomas arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

R_2 yra vandenilio atomas, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, CF_3 nitro ar amino grupė,

R_3 yra metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, CF_3 , nitro ar amino grupė,

R_6 yra vandenilio atomas, linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų,

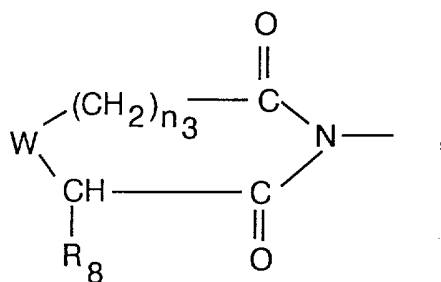
R_7 yra pavaduota ar nepavaduota cikloalkilo grupė arba R_6 ir R_7 kartu sudaro $-(\text{CH}_2)_{n_2}-$,

R_{13} yra vandenilio atomas, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, CF_3 , nitro ar amino grupė,

Z, kai prisotinta grandinė - turi 3-6 anglies atomus, kai neprisotinta - 4-6 anglies atomus, ir

m yra 2 arba 3.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kai bendrojoje formulėje I R yra



R_1 yra vandenilio atomas arba linijinė ar šakota alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų,

R_2 yra vandenilio atomas, metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, CF_3 , nitro ar amino grupė,

R_3 yra metoksilas, etoksilas, halogenas, CN, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, CF_3 , nitro ar amino grupė,

Z, kai prisotinta grandinė - turi 3-6 anglies atomus, kai neprisotinta - 4-6 anglies atomus, ir

W yra pasirinktinai pavaduotas karbociklinis(iai) žiedas(ai), ar pasirinktinai pavaduota metileno grupė,

m yra 2 arba 3,

n₄ yra 1 arba 2.

6. Junginys pagal 1-5 punktus:

8-(4-{[2-(4-Amino-3-trifluormetilfenil)etil]metilamino}butil)-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-diono oksalatas,

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}-butil)amidas,

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-5-brom-2-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas,

Biciklo[2.2.2]oktan-1-karboksirūgštis (6-{[2-(4-amino-3-trifluor-metilfenil)etil]metilamino}heksil)amido hidrochloridas,

Biciklo[2.2.2]oktan-1-karboksirūgštis (4-{izopropil-[2-(2-metoksifenil)-etil]amino}butil)amidas

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(2-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas

Cikloheksankarboksirūgštis (4-{[2-(2-chlor-4-metoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas

Adamantan-1-karboksirūgštis (4-{[2-(2,4-dimetoksifenil)etil]propilamino}-butil)amido oksalatas.

7. Junginio, kurio bendra formulė I, kaip apibrėžta 1 punkte, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

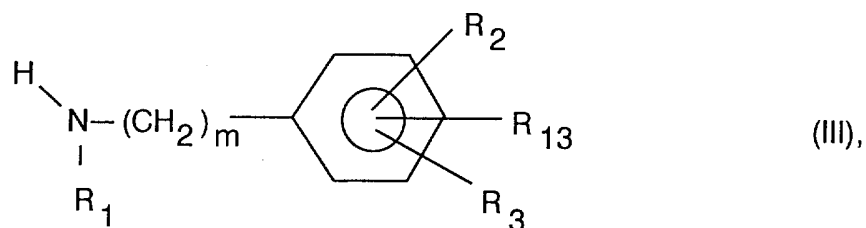
A. reaguoja junginys bendros formulės II

R - Z - X

(II),

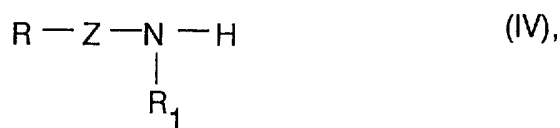
kurioje R ir Z reikšmės apibrėžtos 1 punkte ir X yra nueinanti grupė arba grupė

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} - \text{Y} \end{array}$$
 , kurioje Y yra vandenilis, hidroksilas, halogenas ar alkoksilas, su junginiu, kurio bendra formulė III

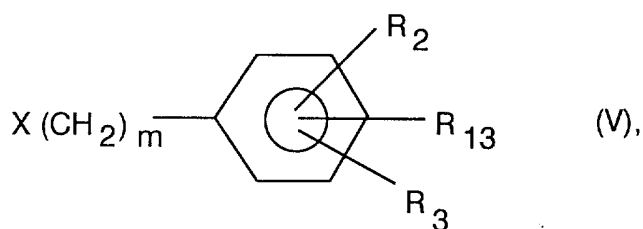


kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃ ir m reikšmės yra apibrėžtos 1 punkte, arba

B. reaguoja junginys bendros formulės IV

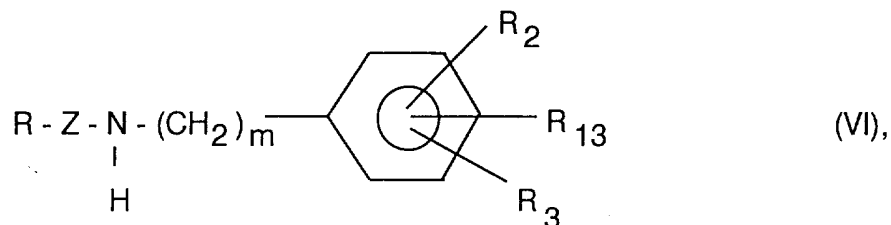


kurioje R, Z ir R₁ reikšmės apibrėžtos 1 punkte, su junginiu, kurio bendra formulė V



kurioje X, m, R₂, R₃ ir R₁₃ reikšmės apibrėžtos 1 punkte ir aukščiau, arba

C. reaguoja junginys, kurio bendra formulė VI



kurioje R, Z, m, R₂ ir R₃ apibrėžtos 1 punkte, su junginiu, kurio bendra formulė VII

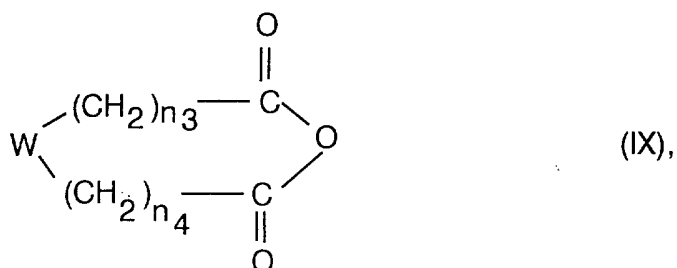


kurioje R₁ ir X reikšmės apibrėžtos 1 punkte ir aukščiau, arba

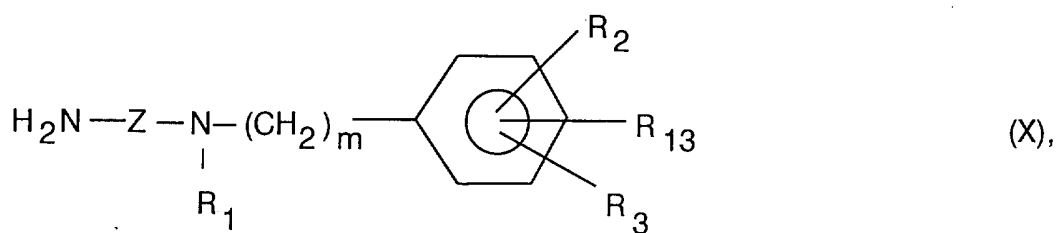
D. reaguoja junginys, kurio bendra formulė VIII



kurioje R₇ reikšmės apibrėžtos 1 punkte, ir T reiškia rūgšties darinį, arba junginį, kurio bendra formulė IX

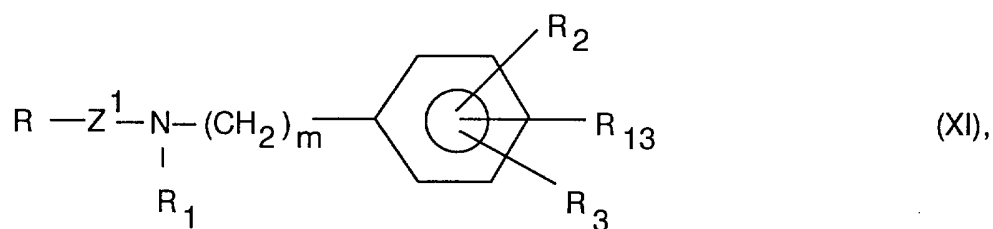


kurioje W, n₃ ir n₄ reikšmės apibrėžtos 1 punkte, su junginiu, kurio bendra formulė X

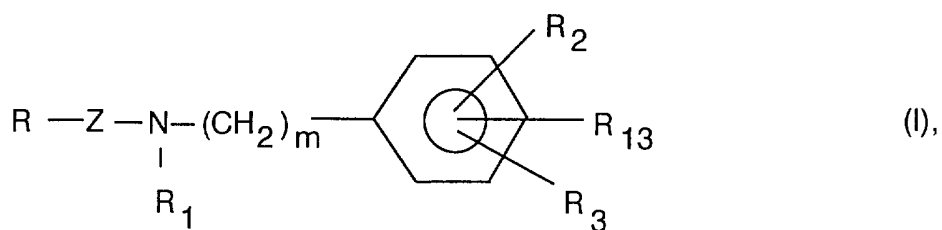


kurioje Z, R₁, R₂, R₃, R₁₃ ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, arba

E. paverčia junginį bendros formulės XI

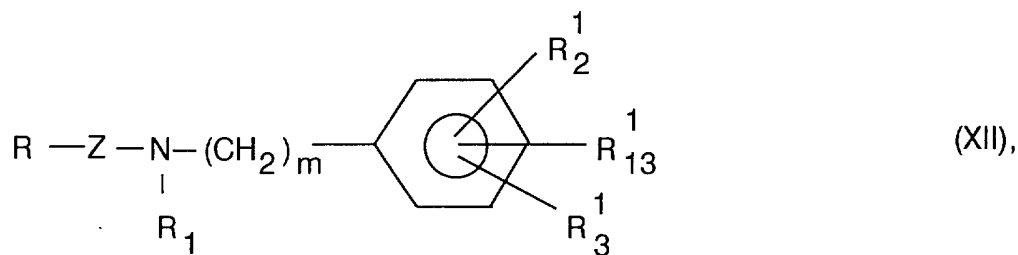


kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃ ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte ir Z¹ reiškia neprisotintą grandinę, turinčią 3-6 anglies atomus į junginį, kurio bendra formulė I

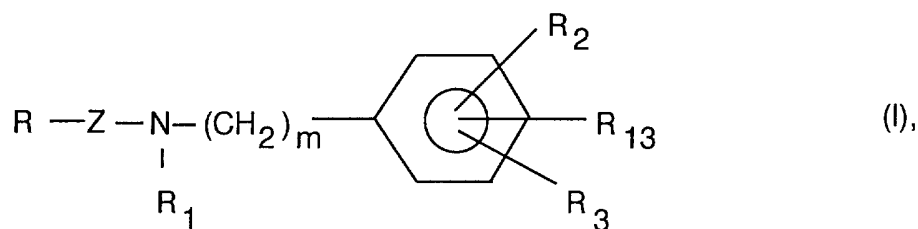


kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃, Z ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, panaudojus redukcijos agentą, arba

F. paverčia junginį bendros formulės XII

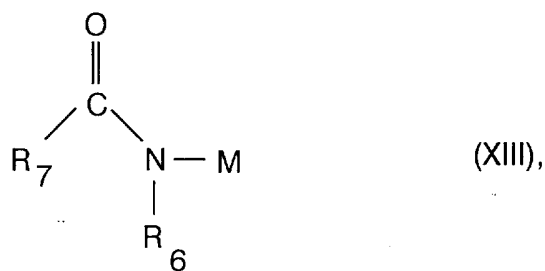


kurioje R, R₁, Z ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, ir R₂¹, R₃¹ ir R₁₃¹ reiškia pakaitus, kurie gali būti pakeisti reakcijų tokių, kaip redukcijos, hidrinimo, hidrolizės, demetilinimo, nitrinimo, esterifikacijos, halogeninimo, acetilinimo, karbonilinimo (C=O) arba dehidrinimo metu į junginį, kurio bendra formulė I

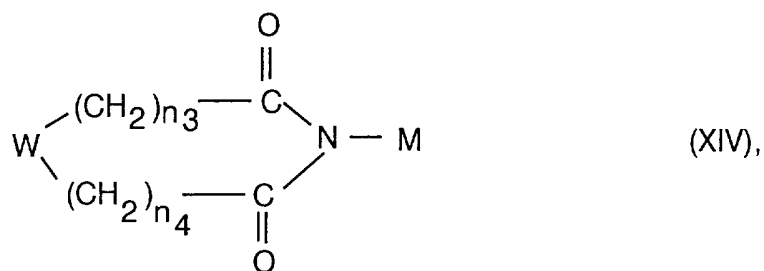


kurioje R, R₁, R₂, R₃, R₁₃, Z ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, arba

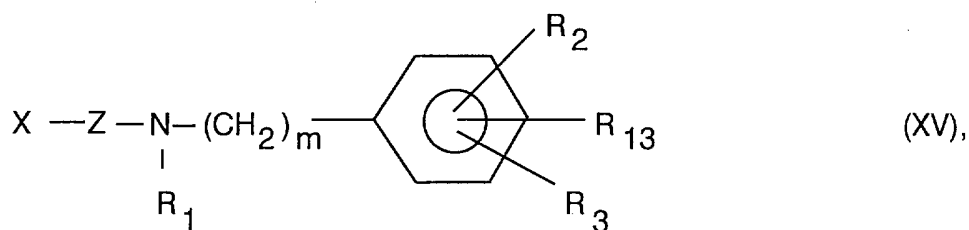
G. reaguoja junginys bendros formulės XIII



kurioje R₆ ir R₇ reikšmės apibrėžtos 1 punkte, ir M reiškia šarminį metalą, arba junginį, kurio bendra formulė XIV

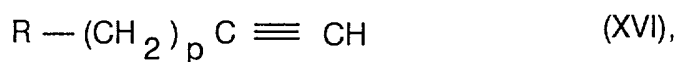


kurioje W, n_3 , n_4 ir M reikšmės apibrėžtos 1 punkte, su junginiu, kurio bendra formulė XV

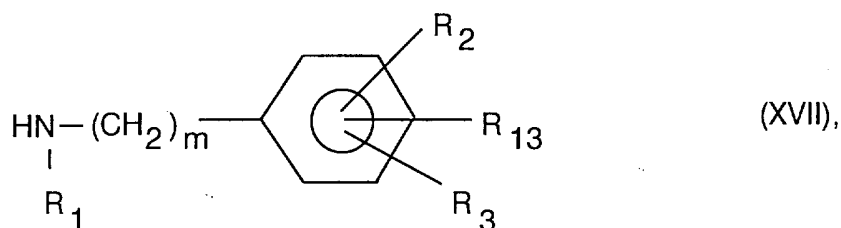


kurioje X, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, dalyvaujant bazei, arba

H. reaguoja junginys bendros formulės XVI



kurioje R reikšmės apibrėžtos 1 punkte ir p yra 1-3, su paraformaldehidu ir junginiu, kurio bendra formulė XVII



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_{13} ir m reikšmės apibrėžtos 1 punkte, po ko, jei tai reikalinga, junginį, gautą vienu iš A-H būdų, paverčia į farmaciškai tinkamą druską ar optiškai aktyvią formą.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį naudoja gauti junginį pagal bet kurį iš 2-6 punktų.
9. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip aktyvi medžiaga įeina junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų.
10. Farmacinis preparatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra nustatytos vaistinės formos.
11. Farmacinis preparatas pagal 5-10 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš aktyvios medžiagos, asocijuotos su farmaciškai tinkamu nešikliu.
12. Junginys, pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas naudoti kaip terapiniu požiūriu aktyvi medžiaga.
13. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas vaistų, turinčių poveikį į psichinius sutrikimus, gavimui.
14. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas gydyti psichinius sutrikimus gyvūnams, įskaitant žmogų.
15. Farmacinis preparatas, skirtas psichinių sutrikimų gydymui, kurio aktyvi medžiaga yra junginys pagal išradimo apibrėžties 1-6 punktus.
16. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš aktyvios medžiagos pagal 9 punktą, skirtas gydyti nenormalumų, susijusių su D₃ receptorių nefunkcionavimu.