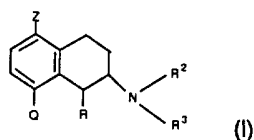


- (11) Patent numeris: **3966** (51) Int. Cl.⁵: **C07C 211/42**
C07C 225/20
- (21) Paraiškos numeris: **IP1723** **A61K 31/135**
C07D 307/52
C07D 307/81
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**
- (60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00351, 1990 05 23**
SU 4894777, 1991 01 25
- (31, 32, 33) Prioritetas: **8901889, 1989 05 26, SE**
- (72) Išradėjas:
Berit Christina Elisabet Backlund Hoeoek, SE
Anna Lena Maria Bjoerk, SE
Uli Alf Hacksell, SE
Sven-Erik Hillver, SE
Ye Liu, SE
Eva Charlotta Mellin, SE
Eva Marie Persson, SE
Karl Jerk Vallgaarda, SE
Yu Hong, SE
Nils-Erik Anden, SE
- (73) Patent 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 8-pakeisto 2-aminotetralino dariniai, jų gavimo būdas, farmacinė kompozicija
- (57) Referatas:



Junginiai, turintys formulę (I), kurioje Z yra vandenilis arba halogenas, Q yra COR¹ arba 5- ar 6-naris arilas, kuris gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N, O arba S ir gali būti pakeistas arba sujungtas, kuriame R yra vandenilis arba C₁-metilas (cis-konfigūracijos), R¹ yra C₁-C₆-alkilas arba aromatinis žiedas, kuris gali turėti heteroatomus, parinktus iš O ir S ir gali būti pakeistas arba sujungtas su pasirinktinai pakeistu benzeno žiedu, R² yra vandenilis arba C₁-alkilas ir R³ gali būti skirtingos grupės, ir jų enantiomerai arba druskos, jų gavimo būdas, farmaciniai preparatai, turintys minėtų junginių, panaudojami gydyti centrinės nervų sistemos sutrikimus.

Šis išradimas liečia naujus 8-karbonil/aril- pakeistus 2-aminotetralinus, enantiomerus ir jų druskas, gavimo būdus, farmacines kompozicijas, turinčias minėtų junginių, bei jų panaudojimą terapijoje.

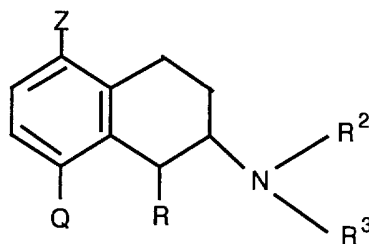
Išradimo objektu yra junginių pritaikymas terapijoje, ypač tokių junginių, kurie turi terapinį poveikį per centrinę nervų sistemą (CNS). Kitu objektu yra pritaikymas junginių, turinčių selektyvų efektą į 5-hidroksitriptamino receptorių žinduoliams, įskaitant žmones.

Terapiškai naudojami tetralino dariniai, turintys poveikį į 5-hidroksitriptamino neuronų žinduoliams yra žinomi iš EP 41488, EP 270947 ir EP 272534.

Šio išradimo objektu yra gavimas naujų junginių, kurie turi didelį giminingumą 5-hidroksitriptamino receptoriams centrinėje nervų sistemoje tuo pačiu metu, kai jie veikia kaip agonistai, daliniai agonistai arba antagonistai į serotoninino receptorių.

Taip, nauji formulės I junginiai, pagal šį išradimą, taip pat kaip ir jų enantiomerai bei druskos yra naudojami gydyti 5-hidroksitriptamino sukeltas būsenas ir negalavimus tokius, kaip depresija, nerimas, anoreksija (apetito nebuvimas), senatvinė silpnaprotystė, Alchaimerio liga, migrena, termoreguliacija ir lytiniai sutrikimai. Kiti išradimo aspektai liečia junginių, jų enantiomerų bei druskų panaudojimą nuskausminimui ir kardiovaskuliarinės sistemos moduliacijai.

Taip, išradime gaunami junginiai, turintys bendrą formulę



kurioje

R yra vandenilis arba metilas, su sąlyga, kad C₁ - metilo pakaitas yra cis-konfigūracijoje,

Z yra vandenilis arba halogenas,

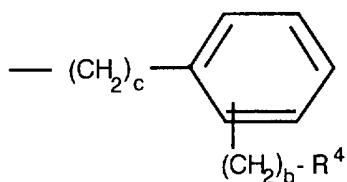
Q yra COR¹ arba 5- arba 6-naris arilas, kuris gali turėti 1 arba 2 heteroatomus tokius, kaip N, O ar S ir galintis būti arba (i) pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁₋₆-alkilo, C₂₋₆- alkenilo arba žemesnio alkoksi, arba (ii) sujungtas su dviem gretimais anglies atomais į arilo žiedą, o minėtas arilo žiedas pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁₋₆-alkilo, C₂₋₆- alkenilo ar žemesniojo alkoksi,

R¹ yra C₁₋₆-alkilas arba 5- arba 6-naris aromatinis žiedas, kuris gali turėti heteroatomus, parinktus iš O ir S ir galintis būti arba (i) pasirinktinai pakeistas pakaitais, nepriklausomai parinktais iš halogeno, CF₃, žemesniojo alkoksi, arba (ii) sujungtas su dviem gretimais anglies atomais į benzeno žiedą, o minėtas benzeno žiedas pasirinktinai pakeistas pakaitais, nepriklausomai parinktais iš halogeno, CF₃, žemesniojo alkilo ar žemesniojo alkoksi,

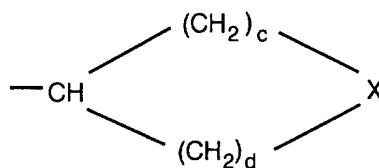
R² yra vandenilis arba C₁₋₆-alkilas,

R³ yra C₁₋₆-alkilas arba grupė

-(CH₂)_a-R⁴, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_b-R⁴,



arba



kurioje

a yra nuo 1 iki 5,

b yra 0,1 arba 2,

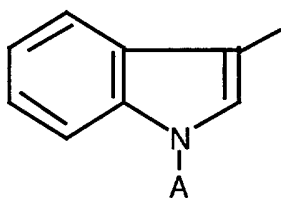
c yra 1, 2, 3 arba 4,

d yra 2 arba 3,

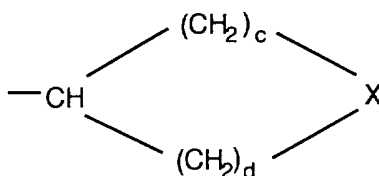
X yra 0, S arba NR^5 , kurioje

R^5 yra vandenilis, cikloalkilas, alkilas, C_{1-6} -alkilas, pasirinktinai pakeistas vandeniliu, aminu, alkilaminu, dialkilaminu, karbomoilu arba sulfamoilu, arilu, heteroarilu, arilalkilu, alkoksikarbonilu, alkilsulfonilu, fenilsulfonilu, tolilsulfonilu, benzilsulfonilu, formilu, karbomoilu arba sulfamoilu,

R^4 yra vandenilis, halogenas, CF_3 , CN arba grupė $-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{N R}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$



arba



kurioje

c, d ir X turi reikšmes, nurodytas anksčiau,

A yra vandenilis, alkilsulfonilas, fenilsulfonilas, tolilsulfonilas, benzilsulfonilas, acilas arba alkoksikarbonilas,

R^6 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, cikloalkilas, arilas, arilalkilas, acilas, alkoksikarbonilas, ariloksikarbonilas,

R^7 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas arba arilalkilas,

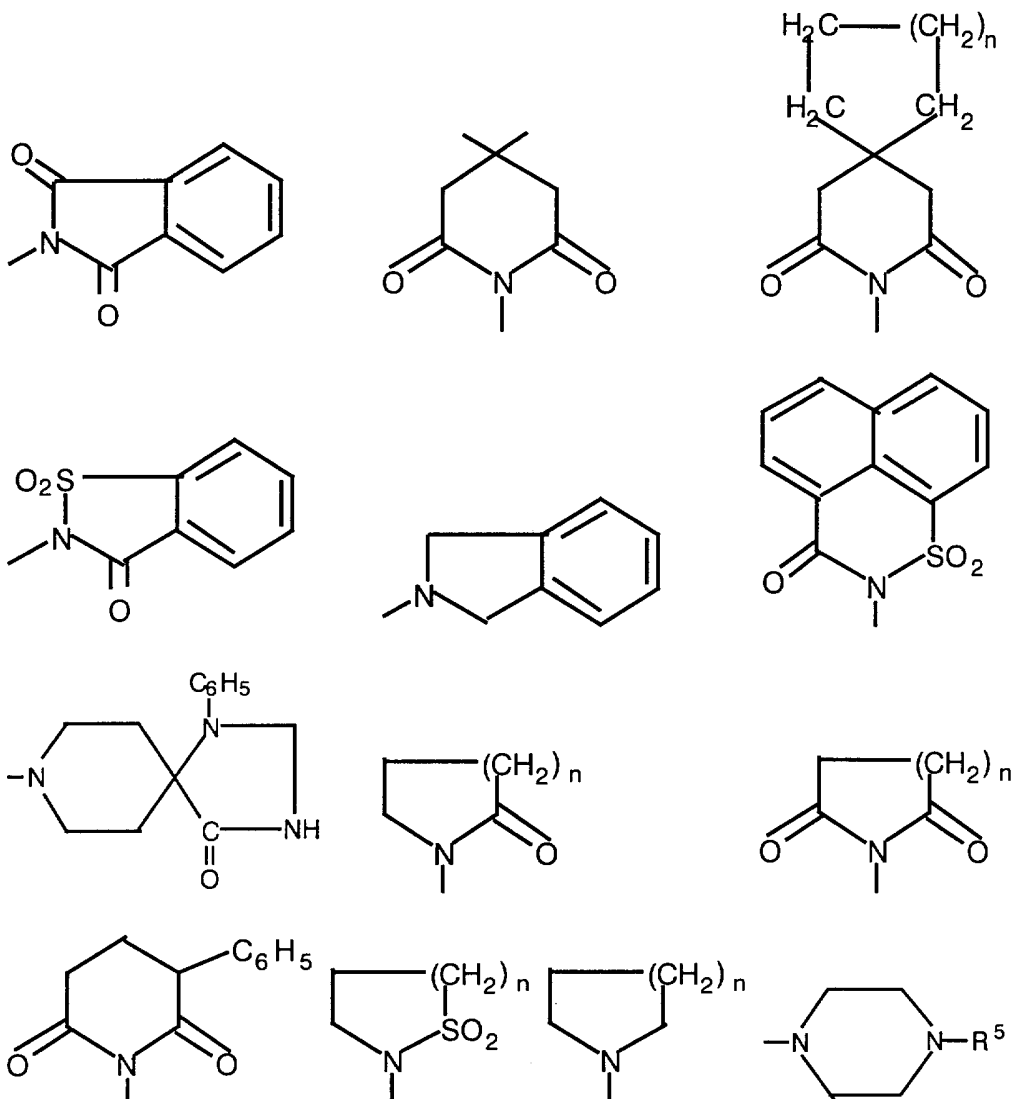
R^8 arba R^9 yra vienodi arba skirtingi, o kiekvienas yra vandenilis, arilas, alkilas arba arilalkilas,

R^{10} yra alkilas, cikloalkilas, arilas arba arilalkilas ir arilo liekana, kuri gali būti pakeista halogenu, cianu, alkilu, alkoksilu, trifluormetilu, arba trifluormetoksilu,

m yra 0,1 arba 2,

R^{11} arba R^{12} yra vienodi arba skirtingi, o kiekvienas yra vandenilis, alkilas, arilas arba arilalkilas ir arilo liekana, kuri gali būti pakeista halogenu, cianu, alkilu, alkoksilu arba trifluormetilu, arba

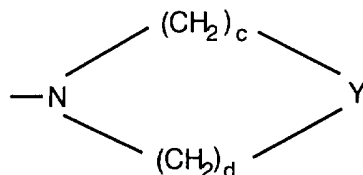
R^{11} ir R^{12} kartu su azoto atomu sudaro žiedą:



kur

n yra 1 arba 2,

R^2 ir R^3 kartu su azoto atomu sudaro sekančios formulės žiedą



kuriame,

c ir d turi reikšmes, nurodytas aukščiau, ir

Y yra O, S arba grupė NR^5 arba $CH(CH_2)_e-NHR^5$,

kur

R^5 turi reikšmes, nurodytas aukščiau, ir

e yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

ir jų enantiomerai ir fiziologiškai tinkamos druskos.

Alkilu formulėje I yra linijinės arba šakotos alkilo grupės, turinčios 1-12 anglies atomų, pvz., metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, t-butilas, n-pentilas, i-pentilas, n-heksilas, i-heksilas, n-heptilas, i-heptilas, n-oktilas ir butoksi, pentoksi, izopentoksi, heksoksi, izohexoksi, heptoksi, izoheptoksi, oktoksi ir izooktoksi.

Žemesniuųjų alkoksilu formulėje I yra linijinės alkoksilo grupės, turinčios 1-4 anglies atomus, pvz., metoksilo, etoksilo, propoksilo ar butoksilo, geriau, kai yra metoksilo ir etoksilo grupės.

5- arba 6-naris arilas, kuris gali turėti 1 ar 2 heteroatomus, parinktus iš N, O arba S ir būti arba (i) pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš halogeno, CN, CF_3 , C_{1-6} -alkilo, C_{2-6} - alkenilo ar žemesniojo alkoksi, arba (ii) sujungtas su dviem gretimais anglies atomais į arilo žiedą, o minėtas arilo žiedas yra pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš halogeno, CN, CF_3 , C_{1-6} -alkilo, C_{2-6} - alkenilo ar žemesniojo alkoksilo, o pažymėtu Q formulėje I yra arba (i) pakeistas arba nepakeistas fenilas, tienilas, furilas, piridilas,

pirimidilas, pirazinilas, piradazinilas, tiozololilas, izotiozololilas, oksazolilas, izooksazolilas, imidazolilas, pirazolilas, piperazinilas arba morfolinas, arba (ii) pakeistas ar nepakeistas chinolinas, izochinolinas, chinazolilas, chinooksazolilas arba indolilas.

Acilu formulėje I yra fenilas arba linijinė ar šakota anglies atomų grandinė, turinti 1-6 anglies atomus, geriausiai, 1-4 anglies atomus, sujungtus su karbonilo grupe, pvz., benzoilas, acetilas, etilkarbonilas, propilkarbonilas, izopropilkarbonilas, butilkarbonilas ir izobutirilkarbonilas.

Arilu formulėje I yra aromatinė liekana, turinti 6-12 anglies atomų, pvz., fenilas, naftilas ir bifenilas.

Arilalkilu formulėje I yra arilo liekana, turinti 7-14 anglies atomų, sujungtu su alkileno grandine, tinkamiausia arilalkilo liekana yra su 1-6 anglies atomų alifatinėje grandinėje ir 6-12 anglies atomų aromatiniam žiede. Pvz., benzilas, naftilmetilas, fenetilas ir fenilpropilas.

Alkoksi karbonilu formulėje I yra grupė -CO alkilas, kurioje



alkilo reikšmės nurodytos aukščiau. Tinkamiausios yra alkoksikarbonilo grupės, turinčios 1-4 anglies atomus alkilo grandinėje, pvz., metoksikarbonilas, etoksikarbonilas, propoksikarbonilas, izopropoksikarbonilas, butoksikarbonilas ir izobutoksikarbonilas.

Halogenu formulėje I yra fluoras, chloras, bromas, jodas, o tinkamiausiais yra fluoras, chloras ir bromas, o ypač fluoras.

Pavyzdžiais tinkamų 5- arba 6-narių aromatinių žiedų, turinčių C, O ar S atomus, yra fenilas, tienilas ir furanilas. Pavyzdžiu tinkamo 5- arba 6-nario aromatinio žiedo, turinčio C, O ar S atomus, kuris sujungtas su 2 gretimais anglies atomais, yra benzofuranas.

Išradime minimi junginiai turi vieną ar du asimetrinius anglies atomus. Kai R yra vandenilis, junginiai turi asimetrinį anglies atomą, gretimą azoto atomui, t.y. C₂, ir kai R yra metilas, tai junginiai turi asimetrinį anglies atomą, gretimą azoto atomui ir asimetrinis anglies atomas gretimas metilo grupei, t.y. C₁ ir C₂. Taip, junginiai egzistuoja kaip 2 ar 4 stereoizomerai, t.y. enantiomerai ir/arba diastereomerai. Abu grynai enantiomerai ir raceminiai mišiniai yra šio išradimo kompetencijoje. Junginių terapinės savybės gali didesniu ar mažesniu laipsniu būti priskirtos racematams ir enantiomerams.

Formulės I C₁-metilinti dariniai, kuriuose metilo pakaitai yra cis-konfigūracijoje 2-amino pakaitų atžvilgiu prie C₂, gali būti kaip potencialūs 5-hidroksitriptamino receptorių agonistai. Tinkamiausi junginiai turi 1S, 2R- konfigūraciją.

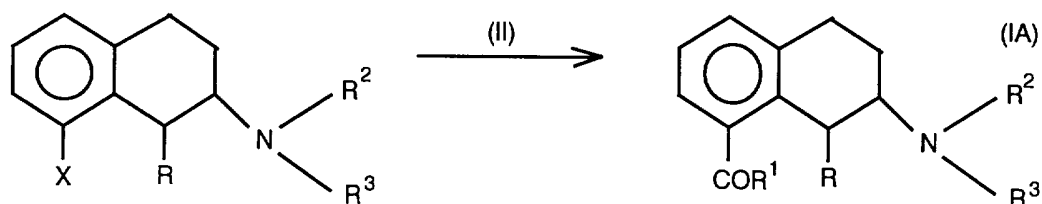
Organinės ir neorganinės rūgštys gali būti naudojamos fiziologiškai priimtinių netoksiškų druskų sudarymui su išradimo junginiais. Tokiomis rūgštimis yra sieros, azoto, fosforo, oksalo, druskos, vandenilio bromido, citrinos, acto, pieno, vyno, pamoino, etandisulfo, sulfamino, gintaro, cikloheksilsulfo, fumaro, maleino ir benzoinė rūgštys. Šios druskos yra dažniausiai gaunamos žinomais iš anksčiau metodais.

Tinkamais junginiais yra tie, kai Q yra fenilas, fluorfenilas, tienilas arba furanilas arba COR¹, kur R¹ yra CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, ciklopropilas, metilciklopropilas, metilciklobutilas, ir R³ yra C₁₋₆-alkilas, ir R yra vandenilis.

Gavimo būdai

Šio išradimo junginiai gali būti gauti pagal vieną iš sekančių būdų, sudarančių tolimesnius išradimo aspektus.

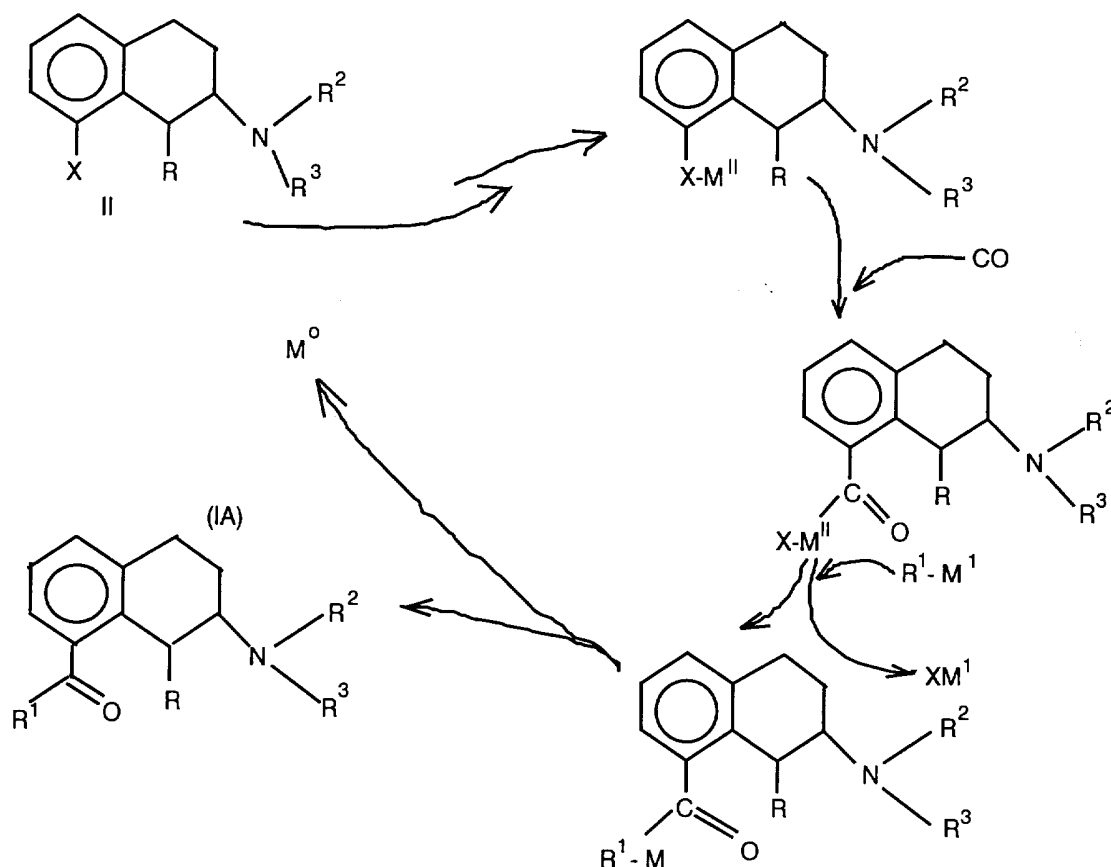
a) Junginio formulės II reakcija



kurioje

X yra nueinanti grupė, tokia kaip trifluormetansulfonatas (If), fosfonatas, halogenas, toks kaip Br ar J, o R, R² ir R³ yra nurodyti aukščiau, pakeičiant grupę X į karboksigrupę COR¹ tam, kad susidarytų junginys (IA).

Junginys (II) gali būti paverstas į junginį (IA) sekančiu katalitiniu ciklu. Metalas (M) būtų nulinio valentingumo pereinamasis metalas M⁰, toks, kaip Pd ar Ni, galintis įvykdyti oksidacinį prijungimą prie aril-X-jungties, t.y. arilhalogeninio ryšio. M⁰ gali būti generuojamas in situ iš M^{II}, veikiant anglies monoksidu (CO). M¹ gali būti toks metalas, kaip Sn, Mg, Zn, Zr, B, Al, Li, kurie gali įvykdyti metalo pernešimą pradžioje susidariusio karbonilinto δ-aril-metal-X-komplekso pagalba (t.y. δ-aril-metalhalogenido kompleksas).

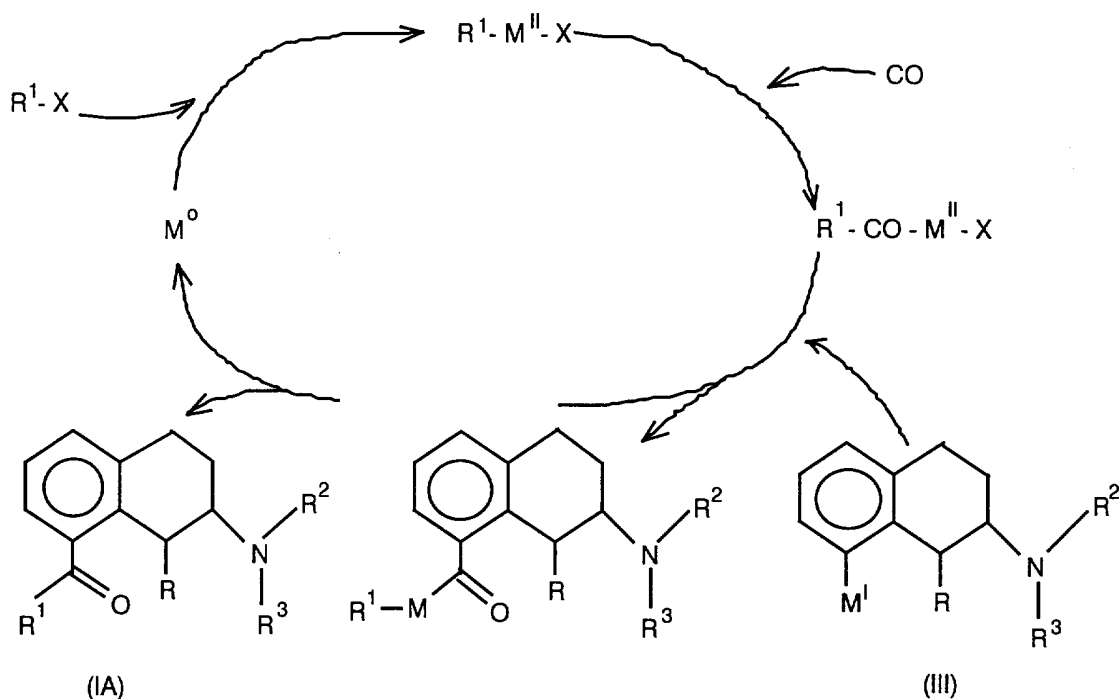


Kitais reagentais yra anglies monoksidas, aminos toks, kaip trietilaminas, inertiniame organiniame tirpiklyje, geriausiai poliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiam kaip dimetilformamidas (DMF), dimetilsulfoksidas (DMSO), acetonas, acetonitrilas ir kt. Reakcija įprastai vykdoma temperatūroje tarp $+40$ ir $+120^{\circ}C$, esant slėgiui tarp 1 ir 5 barų. Galiausiai reikia vykdyti katalitinį hidrinimą (naudojant H_2 , $Pd(C)$) norimos R^1 grupės gavimui, t.y. paversti alkinus arba alkenus į alkanus.

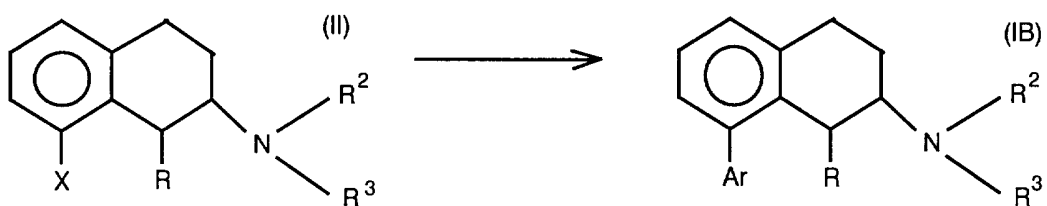
b) Junginys (IA) taip pat gali būti gaunamas atvirkštiniu būdu:

Reakcija, kaip katalitinis ciklas, naudojant nuliavalentį pereinamąjį metalą M^0 , tokį kaip Pd arba Ni, turinčių galimybę atlikti oksidacinį prijungimą prie R^1-X , kur R^1 nurodytas prie formulės IA ir X yra nueinanti grupė, tokia, kaip halogenas, veikiant anglies monoksidu, prijungia III formulės junginį.

$R^1\text{-CO-M}^{\text{II}}\text{-X}$ gali būti taip pat tiesiogiai gautas iš $R^1\text{-COC1}$. Reakcijos sąlygos ir reagentai yra tokie pat, kaip aprašyta būde a) anksčiau.



c) Junginio formulės (II) reakcija

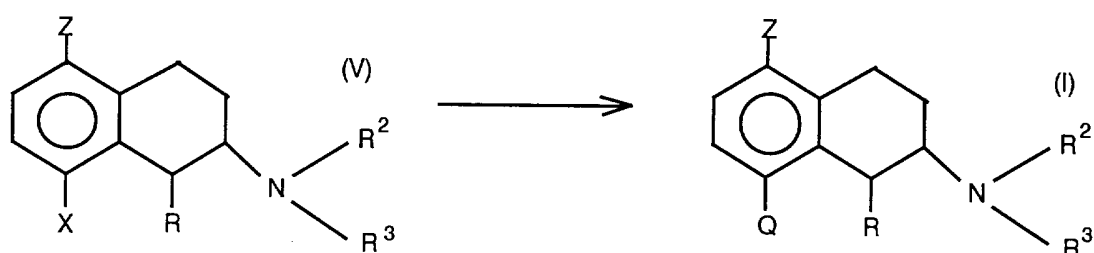


kurioje X yra nueinanti grupė, tokia, kaip trifluormetansulfonatas (If), fosfonatas, halogenas, toks, kaip Br, J ir R, R^2 ir R^3 yra nurodyti anksčiau, X grupė pakeičiama į 5- arba 6-narį arilą (Ar), kuris gali turėti 1 ar 2 heteroatomus, parinktus iš N, O arba S, kuris gali būti arba pakeistas, arba sujungtas su dviem gretimais anglies atomais į arilo žiedą, kaip parodytą anksčiau tam, kad sudarytų formulės (IB) junginį.

Junginys (II) gali būti paverstas į (IB), reaguojant su nuliavalentiniu pereinamuoju metalu M^0 , tokiu kaip Pd ar Ni, galinčiu įvykdyti oksidacinį prijungimą prie aril-X-ryšio. Tinkamas arilo pakaitas gali būti įvedamas per trialkilarilalavą.

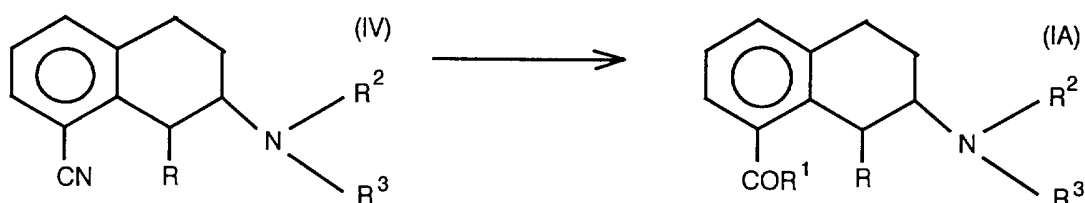
Kitais reagentais yra aminos, toks, kaip trietilaminas ir ličio druskos, pvz., ličio chloridas. Geriausiai reakcija vyksta poliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime, kaip dimetilformamide, dioksane, acetonitrile ar dimetilsulfokside, esant temperatūrai tarp $+40$ ir 120°C .

d) Junginio formulės (V) reakcija



kurioje X yra nueinanti grupė, tokia, kaip trifluormetansulfonatas (Tf), Z yra halogenas ir R, R^2 ir R^3 yra nurodyti aukščiau, X grupė pakeičiama į grupę Q, kuri reiškia karboksigrupę COR^1 arba 5- arba 6-narį arilą, atitinkantį aukščiau nurodytas reikšmes ir gaunama būdu a), b) ir c).

e) Junginio formulės (IV) reakcija (aprašyta EP 272534)



kurioje R² ir R³ yra nurodyti aukščiau, pakeičiant nitrilą į karboksigrupę COR¹ tam, kad susidarytų junginys (IA). Reakcija vyksta veikiant metalo organiniu reagentu, geriausiai ličio organiniu reagentu arba Grinjaro reagentu inertiniame organiniame tirpiklyje, geriausiai nepoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime, kaip eteriai, t.y., dietilo eteris, tetrahidrofuranas, benzenas, o hidrolizuojamas tarpinis kompleksas duoda norimą junginį.

Farmaciniai preparatai

Pagal šį išradimą formulės I junginiai gali būti įprastai skiriami peroraliai, per rektum arba injekcijomis, paruoštomis vaistinėmis formomis, įjungiančiomis aktyvų ingredientą arba laisvą bazę, arba farmaciškai tinkamos netoksinės rūgšties adityvios druskos pavidalu, t.y., hidrochlorido, hidrobromido, laktato, acetato, fosfato, sulfato, sulfamato, citrato, tartrato, oksalato ir kitų, farmaciškai tinkamų dozuotų vaistinių formų pavidalu. Dozuotos formos gali būti pagamintos kietos, pusiau kietos arba skystos. Paprastai aktyvi medžiaga sudaro tarp 0,1 ir 99 preparato masės %, konkrečiau - tarp 0,5 ir 20 masės % preparato injekcijoms ir tarp 0,2 ir 50 masės %, gaminant peroraliam skyrimui.

Farmacinių kompozicijų, turinčių I formulės junginių, dozuotos formos peroraliam naudojimui gaminamos parenkant tinkamus junginius ir maišant su kietais inertiniais nešikliais, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitoliu, manitoliu, krakmolu, tokiu, kaip bulvių krakmolas, kukurūzų krakmolas ar amilopektinas, celiuliozės dariniais, rišikliais, tokiais, kaip želatina ar polivinilpirolidonas, ir kietintojais, tokiais, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, vašakai, parafinas ar pan., ir tada suspaudžiama į tabletes. Jeigu reikalingos padengtos tabletės, šerdis, pagaminta taip, kaip aprašyta anksčiau, gali būti padengta koncentruotu

cukraus tirpalu, kuriame gali būti, pvz., gumiarabiko, želatinos, talko, titano dioksido ir pan. Alternatyviai tabletės gali būti padengtos polimeru, žinomu iš anksčiau, ištirpintu greitai garuojančiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje. Dažančių medžiagų taip pat gali būti įdėta į apvalkalą tam, kad lengvai galima būtų atskirti tabletes, turinčias arba skirtingus kiekius aktyvios medžiagos, arba skirtingas pačias aktyvias medžiagas.

Minkštų želatinos kapsulių gamybai aktyvi medžiaga gali būti sumaišyta, pvz., su augaliniu aliejumi arba polietilenglikoliu. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvios medžiagos granules, naudojant aukščiau minėtus priedus tabletėms, kaip antai, laktozę, sacharozę, sorbitolį, manitolį, krakmolus (pvz., bulvių, kukurūzų arba amilopektiną), celiuliozės darinius arba želatiną. Be to, vaistų tirpalai arba pusiau tirpalai gali užpildyti kietos želatinos kapsules.

Dozuotos vaistų formos, skirtos naudojimui per rektum, gali būti tirpalai arba suspensijos, arba gali būti pagamintos žvakučių pavidale, įjungiant aktyvią medžiagą su priedais į neutralų riebalinį pagrindą arba želatininėmis žvakutėmis, turinčios aktyvios medžiagos, sumaišytos su augaliniu aliejumi arba parafininiu aliejumi.

Skysti geriama vaistai gali būti sirupo arba suspensijos pavidale, pavyzdžiui, yra aprašyti tirpalai, turintys apie 0,2-20 masės % aktyvios medžiagos, pridedant cukraus, ir mišinys spirito, vandens, glicerino ir propilenglikolio. Tokie skysti preparatai gali turėti pasirinktinai spalvotų medžiagų, putojimo sukėlėjų, sacharino arba karboksimetilceliuliozės kaip tirštiklio ir kitų žinomų ir naudojamų priedų.

Tirpalai, skiri injekcijoms, gali būti vandeniniai arba vandenyje tirpių farmaciškai tinkamų aktyvios medžiagos druskų vandeniniai tirpalai, o tinkamiausios koncentracijos yra 0,5-10 masės %. Tokie tirpalai taip pat gali turėti stabilizatorių ir/arba buferių, ir gali būti gaminami įvairaus dozavimo ampulėms.

Naudojamos kasdieninės junginių dozės žmonių gydymui yra apie 0,01-100 mg/kg kūno svorio naudojant peroraliai, ir 0,001-100 mg/kg kūno svorio naudojant injekcijomis.

Darbo pavyzdžiai

1 Pavyzdys.

(±)-2-(Dipropilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralinas.

Trifluormetansulfurūgšties anhidrido tirpalas (0,7 g, 24,8 mmol) dichlormetane (20 ml) pridedamas prie K₂CO₃ (3,4 g, 24,8 mmol) ir 8-hidroksi-2-(dipropilamino) tetralino (3,06 g, 12,4 mmol) dichlormetane (300 ml) mišinio -70⁰C temperatūroje. Po to šaldymo vonia nuimama, o maišymas tęsiamas per naktį. Tada mišinys ekstrahuojamas lediniu prisotintu kalio karbonato vandeniniu tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (kalio karbonatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana gryninama aliuminio oksido kolonėlėje eliuuojant eteriu / lengvuoju benzinu 1:8, gaunant 5,01 g aliejaus, kuris paverčiamas į hidrochloridą. Perkristalinus iš etanolio / eterio, gauta 5,01 g (97 %) gryno 2-(dipropilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralino hidrochlorido.

(+)-(R)-2-(Dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi) tetralinas ir (-)-(S)-2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi)-tetralinas gaunami taip pat iš

atitinkamų 8-hidroksi-2-(dipropilamino)tetralino enantiomerų, kurie gali būti gauti su didelėmis išeigomis ir optiškai švarūs.

2 Pavyzdys.

(±)-8-Acetil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš 2-(dipropilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralino (455 mg, 1,2 mmol), tetrametilalavo (257 mg, 1,44 mmol), ličio chlorido (158 mg, 3,7 mmol), dichlor [1,1-bis-(difenilfosfin) ferocen] paladžio (II) [PdCl₂(dfff)] (61 mg, 0,07 mmol), molekulių sietų (4A⁰; 120 mg) ir dimetilformamido (10 ml), maišomas anglies monoksido atmosferoje 14 val. 90⁰ C. Katalizatorius nufiltruojamas, o filtrato vandens ir eterio sluoksniai atskiriami. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama chromatografuojant aliuminio oksido kolonėlėje, tirpiklis eteris/lengvasis benzinas 1:16. Gynosios frakcijos sujungiamos ir sukonzentruojamos, o gautas aliejus, veikiamas eteriniu hidrochloridu, duoda 158 mg (70 %) gryno 8-acetil-2-(dipropilamino)tetralino hidrochlorido, kuris perkristalinamas iš CHCl₃ ir dietilo eterio. Lyd. t. 125-127⁰C.

3 Pavyzdys.

(±)Metilo 2-(dipropilamino) tetralin-8-karboksilato hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš 2-(dipropilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralino (3,5 g, 9,2 mmol), trietilamino (1,86 g, 18,4 mmol), paladžio (II) acetato (62 mg, 0,28 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfino) feroceno (306 mg, 0,55 mmol), metanolio (5,7 g, 184 mmol) ir dimetilsulfoksido (70 ml) maišomas per naktį anglies monoksido atmosferoje. Po to reakcijos mišinys išsluoksniuojamas tarp sotaus vandeninio natrio chlorido tirpalo ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir

koncentruojamas. Liekana gryninama chromatografiškai kolonėlėje su aliuminio oksidu, tirpiklis eteris/lengvasis benzinas 1:16. Gynos frakcijos sujungiamos ir koncentruojamos. Likusi alyva paverčiama į hidrochloridą. Perkristalinus iš dietilo eterio/chloroformo, gaunama 2,08 g (92 %) metilo 2-(dipropilamin)tetralin-8-karboksilato hidrochlorido, kurio lyd. t. 136-137°C.

4 Pavyzdys.

(±)-8-Karboksi-2-(dipropilamino) tetralinas.

Metil 2-(dipropilamino)tetralin-8-karboksilato hidrochlorido tirpalas (1,5 g, 4,6 mmol), natrio hidroksidas (736 mg, 18,4 mmol), metanolis (25 ml) ir vanduo (4 ml) maišomi per naktį. Po to metanolis išgarinamas. Pridedama konc. druskos rūgštis, kol pH tampa apie 6. Gautas tirpalas ekstrahuojamas chloroformu. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir sukonzentruotas duoda 1,23 g (97 %) gryno 8-karboksi-2-(dipropilamino)tetralino aliejaus pavidalu. Hidrochloridas lydosi 245-247°C temperatūroje, kuris gali būti perkristalintas iš metanolio/dietilo eterio.

5 Pavyzdys.

(±)-8-Acetil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

5% metillicio tirpalas eteryje (0,6 ml, 0,96 mmol) pridedamas prie atšaldyto nekristalinto (+)-8-karboksi-2-(dipropilamino) tetralino hidrochlorido (100 mg, 0,32 mmol) tirpalo eteryje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 6 dienas. Atsargiai pridėjus vandens, mišinys ekstrahuojamas eteriu. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio karbonatu) ir koncentruojamas. Liekana gryninama chromatografiškai aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:4. Gynos frakcijos sujungiamos, koncentruojamos ir paverčiamos į

hidrochloridą. Perkristalinus iš acetonitrilo/eterio, gaunama 55 mg (56 %) gryno 8-acetil-2-(dipropilamino)tetralino hidrochlorido.

6 Pavyzdys.

(+)-8-Acetil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš (+)-2-(propilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralino (300 mg, 0,79 mmol), tetrametilalavo (167 mg, 0,95 mmol), ličio chlorido (104 mg, 2,5 mmol), dichlor [1,1'-bis-(difenilfosfino) ferocen] paladžio (II) [PdCl₂(dfff)] (40 mg, 0,047 mmol), molekulių sietų (4A⁰; 120 mg), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalitiniai kiekiai) dimetilformamide (6 ml), maišomas anglies monoksido atmosferoje 20 val. 90°C temperatūroje. Katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas išsluoksniuojamas tarp vandens ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama chromatografiškai aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:16. Grynos frakcijos sujungiamos ir sukonzentravus gaunama 120 mg (42 %) (+)-8-acetil-2-(dipropilamino)tetralino aliejaus pavidalu.

7 Pavyzdys.

(-)-8-Acetil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš (-)-2-(dipropilamino)-8-[(trifluormetilsulfonil)oksi] tetralino (910 mg, 2,4 mmol), tetrametilalavo (514 mg, 2,88 mmol), ličio chlorido (315 mg, 7,44 mmol), dichlor [1,1'-bis-(difenilfosfino) ferocen] paladžio (II) [PdCl₂(dfff)] (12 mg, 0,144 mmol), molekulių sietų (4A⁰; 240 mg), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalitinių kiekių) dimetilformamide (20 ml), maišomas anglies monoksido atmosferoje 18 val. 90°C. Katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas išsluoksniuojamas tarp vandens ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas. Liekana

chromatografuojama aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:6. Grynos frakcijos sujungiamos ir koncentruojamos. Likusi alyva paverčiama į hidrochloridą, kuris perkristalinamas iš chloroformo ir eterio, duoda 323 mg (44 %) gryno (-)-8-acetil-2-(dipropilamino)tetralino hidrochlorido, lyd. t. 114-116⁰C, $[\alpha]_D^{20}$: -123,2⁰C (c 1,0, MeOH).

8 Pavyzdys.

(±)-8-Benzoil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš raceminio 2-(dipropilamino)-8-[(trifluorometilsulfonil)oksi] tetralino (200 mg, 0,52 mmol), feniltrimetilalavo (154 mg, 0,64 mmol), ličio chlorido (69 mg, 1,6 mmol), dichlor [1,1'-bis-(difenilfosfino) ferocen] paladžio (II) [PdCl₂(dfff)] (26 mg, 0,032 mmol), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalizatoriaus) ir molekulių sietų (4A⁰; 40 mg), dimetilformamide maišomas 110⁰ C temperatūroje anglies monoksido atmosferoje 15 val. Mišinys išsluoksniuojamas tarp vandens ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Nuosėdos chromatografuojamos aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:16. Grynos frakcijos sujungiamos ir sukoncentruojamos. Likusi alyva, veikiama eterine druskos rūgštimi, duoda 100 mg (52 %) gryno benzoil-2-(dipropilamino)tetralino hidrochlorido. Lyd. t. 147,5-150⁰C.

9 Pavyzdys.

(±)-8-(1-oksopentil)-2-(dipropilamino) tetralinas.

Mišinys, susidedantis iš 2-(dipropilamino)-8-[(trifluorometilsulfonil)oksi] tetralino hidrochlorido (216 mg, 0,52 mmol), tretbutilalavo (218 mg, 0,64 mmol), trietilamino (105 mg, 1,04 mmol), ličio chlorido (68 mg, 1,6 mmol),

dichlor [1,1'-bis-(difenilfosfino) ferocen] paladžio (II) [PdCl₂(dfff)] (26 mg, 0,03 mmol), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalitiniai kiekiai), molekulių sietų (4A⁰; 40 mg), dimetilformamide (5 ml), maišomas anglies monoksido atmosferoje 120⁰C 20 valandų. Mišinys filtruojamas, o filtras išsluoksniuojamas tarp vandens ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama chromatografiškai aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:16. Grynios frakcijos sujungiamos ir sukcentruojamos. Likusi alyva, veikiama eterine oksalo rūgštimi, duoda 150 mg (71 %) oksalato alyvos pavidalu.

10 Pavyzdys.

(±)-8-Fenil-2-(dipropilamino) tetralino oksalatas.

Mišinys, susidedantis iš raceminio 2-(dipropilamino)-8-(trifluor-metilsulfoniloksi) tetralino (450 mg, 1,2 mmol), trimetilfenilalavo (433 mg, 1,8 mmol), tetrakis (trifenilfosfin) paladžio (0) (69 mg, 0,06 mmol), ličio chlorido (153 mg, 3,6 mmol), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalizatoriaus) 15 ml dioksano 1,5 ml dimetilformamide, maišomas 105⁰C temperatūroje atviroje kolboje 3 dienas. Mišinys filtruojamas (celitas), koncentruojamas ir išsluoksniuojamas tarp sotaus kalio karbonato ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas kalio karbonatu ir koncentruojamas vakuume. Liekana chromatografuojama aliuminio oksido kolonėlėje su petrolio eteriu, po to eteriu/lengvuju benzinu 1:40, ir tada vėl eteriu/lengvuju benzinu 1:20. Frakcijos surenkamos, ir, veikiamos eterine oksalo rūgštimi, duoda 232 mg (48 %) (-)-8-fenil-2-(dipropilamino) tetralino oksalato, lyd. t. 162-163⁰C.

(+)-(R)-8-Fenil-2-(dipropilamino) tetralinas ir (-)-(S)-8-fenil-2-(dipropilamino) tetralinas buvo gauti atitinkamai taip pat iš (R)- ir (S)-2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi) tetralino.

11 Pavyzdys.

(±)-8-(2-Furanil)-2-(dipropilamino) tetralino oksalatas.

Mišinys, susidedantis iš raceminio 2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi) tetralino (100 mg, 0,26 mmol), furan-2-il-trimetilalavo (75 mg, 0,32 mmol), dichlor [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] paladžio (II) (12 mg, 0,014 mmol), ličio chlorido (69 mg, 1,6 mmol), molekulinį sietų (60 mg) ir 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalizatoriaus) 3 ml dimetilformamido, maišomas 90°C temperatūroje uždaroje kolboje per naktį. Mišinys filtruojamas (celitas) ir išsluoksniuojamas tarp sotaus natrio bikarbonato ir eterio. Eterinis sluoksnis džiovinamas (kalio karbonatu), filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana chromatografuojama ant aliuminio oksido su eteriu/lengvuju benzinu 1:16. Grynų frakcijų surenkamos ir, veikiamos eterine oksalo rūgštimi, duoda baltas nuosėdas, kurios, perkristalinamos iš MeOH/eterio, duoda 36 mg (36%) (-)-8-(furan-2-il)-2-(dipropilamino) tetralino oksalato, lyd. t. 113-114°C.

12 Pavyzdys.

(±)-8-(Benzofuranil-2-il)-2-(dipropilamino) tetralino oksalatas.

Mišinys, susidedantis iš raceminio 2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi) tetralino (400 mg, 1,04 mmol), benzofuran-2-il-trimetilalavo (444 mg, 1,6 mmol), tatrakis (trifenilfosfino) paladžio (0) (60 mg, 0,052 mmol), ličio chlorido (140 mg, 3,24 mmol) ir 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalizatoriaus) 12 ml 1,4-dioksano ir 1,2 ml dimetilformamido, maišomas 105°C temperatūroje uždaroje kolboje 3 dienas. Mišinys filtruojamas

(celitas), koncentruojamas ir išsluoksniuojamas tarp sotaus kalio karbonato tirpalo ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas (kalio karbonatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama aliuminio oksido kolonėlėje su lengvuju benzinu, po to eteriu/lengvuju benzinu 1:40, ir vėl eteriu/lengvuju benzinu 1:20. Grynų frakcijų surenkamos ir, veikiamos eterine oksalo rūgštimi, duoda 220 mg (48 %) (-)-8-(benzofuran-2-il)-2-(dipropilamino) tetralino oksalato, lyd. t. 168-170°C.

13 Pavyzdys.

(1S, 2R)-1-Metil-2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi)-tetralinas.

(1S, 2R)-1-metil-8-metoksi-2-(dipropilamino) tetralino hidrochlorido (J.Med.Chem., 1987, 30, 2105-2109) tirpalas šviežiai perdistiliuotame 48% HBr maišomas 120°C temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys išgarinamas ir išsluoksniuojamas tarp ledinio prisotinto natrio bikarbonato tirpalo ir dichlormetano. Organinis sluoksnis išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likęs nevalytas (1S, 2R)-8-hidroksi-1-metil-2-(dipropilamino) tetralinas naudojamas tolimesnėms reakcijoms.

Prie mišinio, susidedančio iš demetilintos pradinės medžiagos ir kalio karbonato (1,0 g, 6,6 mmol) 20 ml dichlormetano pridedamas trichlormetansulfurūgšties anhidridas (1,3 g, 4,4 mmol) 10 ml dichlormetano -78°C temperatūroje per 15 min. azoto atmosferoje. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas per naktį. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir išsluoksniuojamas tarp sotaus kalio karbonato tirpalo ir eterio. Organinis sluoksnis džiovinamas kalio karbonatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:8. Grynų

frakcijos surenkamos ir sukonzentruotos duoda 744 mg (86 %) triflato laisvos bazės.

14 Pavyzdys.

(1S, 2R)-8-Benzoil-1-metil-(dipropilamino) tetralino hidrochloridas.

Mišinys, susidedantis iš (1S, 2R)-1-metil-2-(dipropilamino)-8-(trifluormetilsulfoniloksi) tetralino (100 mg, 0,25 mmol), (pavyzdys 13) feniltrimetilalavo (80 mg, 0,33 mmol), ličio chlorido (33 mg, 0,77 mmol), dichlor [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] paladžio (II) (13 mg, 0,015 mmol), 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio (katalizatoriaus) ir molekulinų sietų ($4A^0$; 40 mg), 3 ml dimetilformamido, maišomas 90°C temperatūroje anglies monoksido atmosferoje per naktį. Reakcijos mišinys filtruojamas (celitas), koncentruojamas ir chromatografuojamas aliuminio oksido kolonėlėje su eteriu/lengvuju benzinu 1:16. Grynos frakcijos surenkamos ir, veikiamos eteriniu HCl, duoda kietą medžiagą, kuri perkristalinta iš chloroformo ir eterio duoda 45 mg (47 %) (1S, 2R)-8-benzoil-1-metil-2-(dipropilamino) tetralino hidrochlorido, lyd. t. $147,5\text{--}150^{\circ}\text{C}$.

FARMAKOLOGIJA

Žmonių depresijos gydymas vaistais

Žinoma, kad pacientų sergančių depresija, centrinėje nervų sistemoje (CNS) gali būti sutrikęs nervinių impulsų perdavimas. Manoma, kad šių sutrikimų metu pažeidžiami mediatoriai - noradrenalinas (NA) ir 5-hidroksitriptaminas (5-HT). Vaistai, dažniausiai naudojami depresijos gydymui, veikia, pagerindami nervinių impulsų perdavimą, sąlygotą vieno arba abiejų šių fiziologinių agonistų. Gauti duomenys parodo, kad 5-HT sąlygotas sustiprintas nervinių impulsų perdavimas pirmiausiai pagerina prislėgtą nuotaiką arba nerimą, tuo tarpu noradrenalino sąlygotas nervinių

impulsų perdavimo padidėjimas greičiau padidins simptomų spolinimą, stebimą pas depresinius pacientus. Pastaraisiais metais įdėta daug pastangų naujų vaistų, turinčių didelį selektyvumą, kūrimui, kurie padidintų 5-HT sąlygotą nervinių impulsų perdavimą CN sistemoje. Šiandien naudojamų vaistų žmonių depresijos gydymui veikimo mechanizmas yra netiesioginis, t.y. jie veikia blokuodami mediatorių (NA ir/arba 5-HT) įsisavinimą, atpalaiduojamą iš nervų galūnių CN sistemoje, tuo padidindami šių mediatorių koncentraciją sinapsės plyšyje ir padidina adekvačiai nervinio impulso atstatymą.

Iš esmės skirtingas būdas sureguliuoti nervinių impulsų perdavimą centriniuose 5-HT-neuronuose panaudotas 5-HT-receptorius tiesiogiai kaip agonistas/antagonistas. Selektyvumas šio tipo receptoriams geriausiai tinka pašalinių efektų išvengimui.

Nustebome suradę, kad grupė formulės I junginių pasižymi selektyvumu, tiesiogiai stimuliuojančiu efektą, arba centrinių 5-HT receptorių sąlygotą vidinį grupių blukuojančią efektą. Kitas pastebėjimas yra tas, kad kai kurie iš šių junginių ypač tinka peroraliniam naudojimui. Tam, kad įvertinti 5-HT receptorių sąlygotą ryšį šioms vidinėms grupėms, įvairių receptorių efektai žiurkių smegenyse buvo išmatuoti in vitro, panaudojant receptorių mėginius (K_i nM).

In vitro tyrimai: susirišimo su receptoriumi analizė

5-HT_{1A} susirišimo analizė. Galvos smegenų žievė + hipokampus iš kiekvienos žiurkės išpjaujami ir homogenizuojami su 15 ml atšaldyto ledu 450 mM Tris-HCl buferio, 4,0 mM CaCl₂ ir 5,7 mM askorbininės rūgšties, pH 7,5 Ultra-Turrax aparate (Janke Kunkel, Staufen, FRG) 10

sekundžių. Po to centrifuguojama 12,5 min. 17000 apsisukimų/min (39800xg) Bekmano centrifūgoje su atšaldomu rotoriumi JA-17 (Beckman, Palo Alto, CA, USA), nuosėdos resuspenduojamos tame pačiame buferyje ir pakartotinai homogenizuojamos ir centrifuguojamos. Į kiekvieną mėginį pridedama 5 ml atšaldytos ledu 0,32 M sacharozės ir homogenizuojama 5 sekundes. Pavyzdžiai laikomi atšaldyti iki -70°C . Naudojant, jie praskiedžiami buferiu iki 8 mg audinio/ml ir homogenizuojami 10 sekundžių. Audinių homogenatai inkubuojami 10 minučių 37°C temperatūroje, po to pridedama 10 M pargilino ir po to vėl inkubuojami 10 minučių.

Receptorių surišimo analizė atlikta pagal Perontka. J. Neurochem. 47, 529-540, (1986). Inkubacinis mišinys (2 ml), turintis ^3H -8-OH-DPAT (0,25 iki 8 mM), 5 mg/ml audinio homogenato 50 mM Tris-HCl buferio, turinčio 4,0 mM CaCl_2 ir 5,7 mM askorbino rūgšties, pH 7,5. Buvo analizuojamos ^3H -8-OH-DPAT šešios skirtingos koncentracijos. Surišimo eksperimentai prasideda, pridedant audinio homogenato ir inkubuojant 37°C temperatūroje 10 minučių. Inkubacinis mišinys filtruojamas per Whatman GF/B stiklinį filtrą su Brandel ląstelių surinkėju (Gaithersburg, MD, USA). Filtrai praplaunami du kartus su 5 ml atšaldyto ledu 50 mM Tris-HCl buferiu, pH 7,5 ir išmatuojami 5 ml scintiliacinio skysčio (Ready-solv HP, Beckman) Bekmano LS 3801 scintiliaciniu skaitikliu.

Nespecifinis surišimas išmatuotas pridėjus į reakcijos mišinį 10 M 5-Ht. Surišimo duomenys apdoroti kompiuterine analize nelijininių mažiausių kvadratų metodu (Munson ir Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239, (1980).

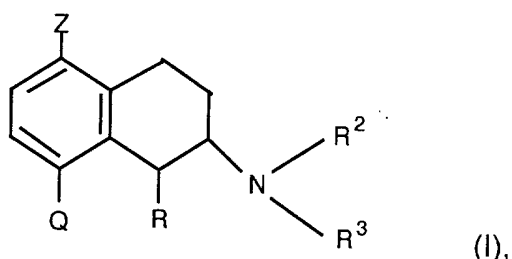
Tyrimo rezultatai:

1 lentelė. Receptorių surišimas.

Pavyzdžio Nr.	Ki(nM)
2	0,9
6	1,7
11	1,5

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai formulės I



kurioje

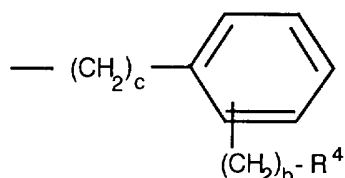
R yra vandenilinis arba metilas, su sąlyga, kad C₁ - metilo pakaitai yra cis-konfigūracijoje,

Z yra vandenilis arba halogenas,

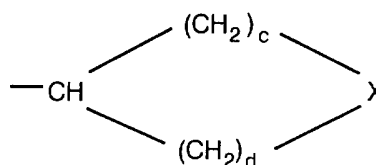
Q yra COR¹ arba 5- arba 6-naris arilas, kuris gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N, O ar S ir yra arba (i) pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitalų, nepriklausomai parinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁₋₆-alkilo, C₂₋₆- alkenilo arba žemesnio alkoksilo, arba (ii) sujungtas dviem gretimais anglies atomais į arilo žiedą, o minėtas arilo žiedas yra pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁₋₆-alkilo, C₂₋₆- alkenilo arba žemesniojo alkoksilo, R¹ yra C₁₋₆-alkilas arba 5- ar 6-naris aromatinis žiedas, kuris gali turėti heteroatomus, parinktus iš O ir S ir yra arba (i) pasirinktinai pakeistas halogenu, CF₃, žemesniuojų alkilu ar žemesniuojų alkoksilu, arba (ii) sujungtas dviem gretimais anglies atomais į benzeno žiedą, o minėtas benzeno žiedas yra pasirinktinai pakeistas pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, CF₃, žemesnio alkilo arba žemesnio alkoksilo,

R² yra vandenilis arba C₁₋₆-alkilas,

R³ yra grupė C₁₋₆-alkil-(CH₂)_a-R⁴, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_b-R⁴,
-CH₂-C≡C-(CH₂)_b-R⁴,



arba,



kuriose

a yra nuo 1 iki 5,

b yra 0,1 arba 2,

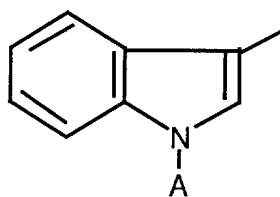
c yra 1, 2, 3 arba 4,

d yra 2 arba 3,

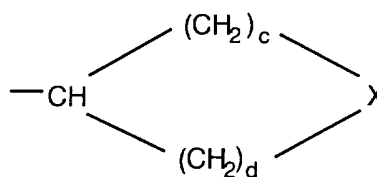
X yra 0, S arba NR^5 , kurioje

R^5 yra vandenilis, cikloalkilas, alkilas, C_{1-6} -alkilas pasirinktinai pakeistas vandeniliu, aminu, alkilaminu, dialkilaminu, karbamoil'u arba sulfamoil'u, arilu, heteroarilu, alkoksikarbonilu, alkilsulfonilu, fenilsulfonilu, tolilsulfonilu, benzilsulfonilu, formilu, karbamoil'u arba sulfamoil'u,

R^4 yra vandenilis, halogenas, CF_3 , žemesnis alkilas, CN arba grupė $-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $\text{SO}_2\text{N R}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,



arba



kuriose

c, d ir X turi reikšmes, nurodytas aukščiau,

A yra vandenilis, alkilsulfonilas, fenilsulfonilas, tolilsulfonilas, benzilsulfonilas, acilas arba alkoksikarbonilas,

R^6 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, cikloalkilas, arilas, arilalkilas, acilas, alkoksikarbonilas,

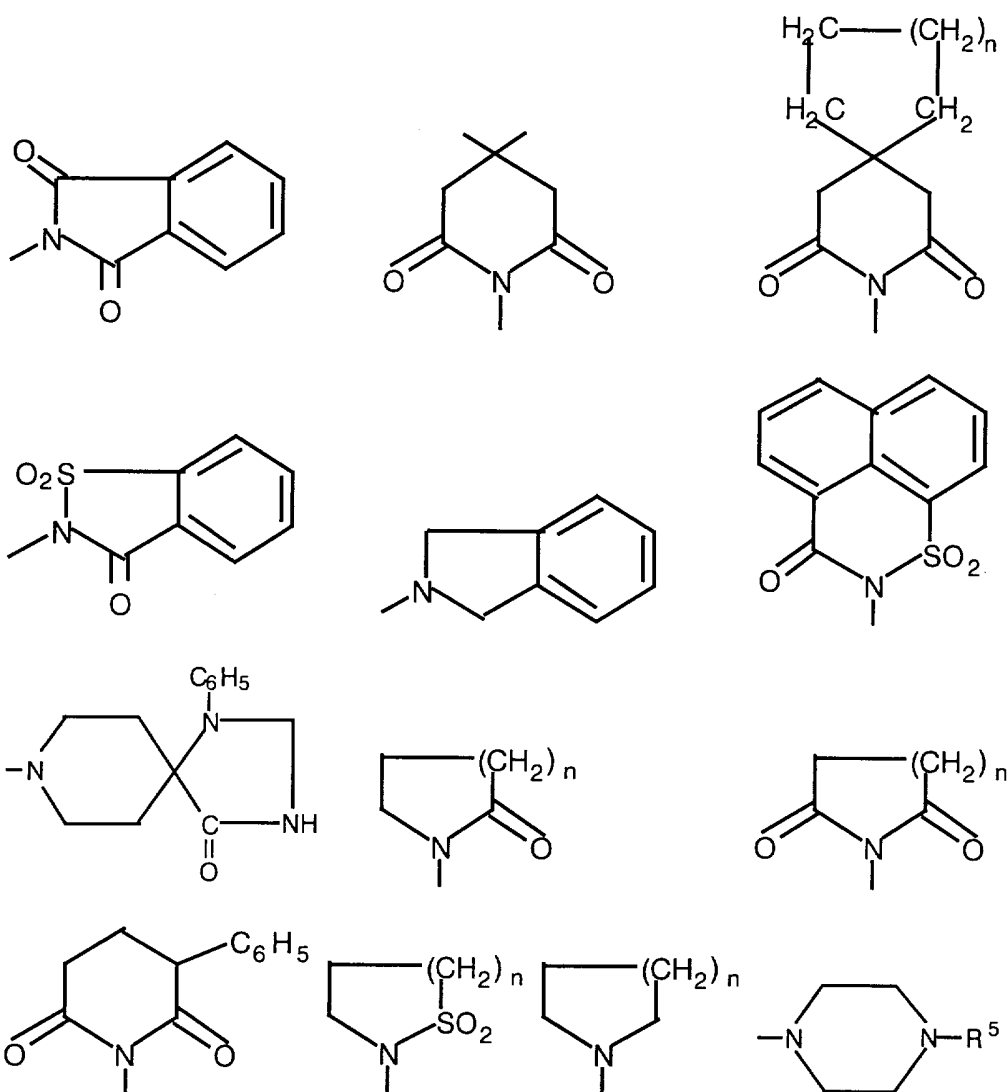
R^7 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas arba arilalkilas,

R^8 arba R^9 , kurie yra vienodi arba skirtingi, iš kurių kiekvienas yra vandenilis, arilas, alkilas arba arilalkilas,

R^{10} yra alkilas, cikloalkilas, arilas arba arilalkilas, o arilo liekana gali būti pakeista halogenu, cianu, alkilu, alkoksilu, trifluormetilu arba trifluormetoksilu,

m yra 0,1 arba 2,

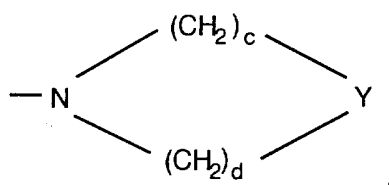
R^{11} ir R^{12} yra vienodi arba skirtingi, iš kurių kiekvienas yra vandenilis, alkilas, arilas arba arilalkilas, o arilo liekana gali būti pakeista halogenu, cianu, alkilu, alkoksilu, trifluormetilu, arba R^{11} ir R^{12} kartu su azoto atomu sudaro žiedą:



kuriame

n yra 1 arba 2,

R^2 ir R^3 drauge su azoto atomu sudaro žiedą, turintį sekančią formulę



kurioje

c ir d turi reikšmes, minėtas aukščiau, ir

Y yra O, S ir grupė NR^3 arba $CH(CH_2)_e-NHR^3$,

kurioje

R^3 turi reikšmes, nurodytas aukščiau, ir

e yra 0, 2, 3 arba 4,

ir jų enantiomerai, bei fiziologiškai tinkamos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Q yra COR^1 , kurioje R^1 yra CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , ciklopropilas, metilciklopropilas, ciklobutilas ir metilciklobutilas.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Q yra fenilas, fluorfenilas, tienilas ir furanilas.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^3 grupė yra C_{1-6} -alkilas.

5. Vaistinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus ingrediento ir priedų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyviu ingredientu yra junginys pagal 1-4 punktus, jo enantiomeras arba fiziologiškai tinkama druska.

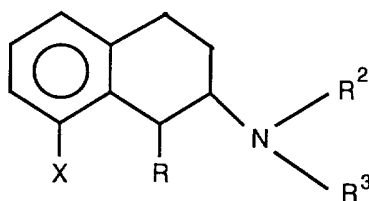
6. Vaistinis preparatas pagal 5 punktą, skirtas gydyti depresiją, nerimą, anoreksiją, senatvinę silpnąprotystę, migreną, Alzheimerio ligą, padidėjusį kraujo spaudimą, termoreguliaciją, seksualinius sutrikimus, skausmą ir kardiovaskuliarinės sistemos sutrikimus.
7. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo enantiometras arba fiziologiškai tinkama druska naudojami gydymui.
8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas gydyti depresiją, nerimą, anoreksiją, senatvinę silpnąprotystę, migreną, Alzheimerio ligą, padidėjusį kraujo spaudimą, termoreguliaciją ir seksualinius sutrikimus.
9. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas skausmo gydymui.
10. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas kardiovaskuliarinės sistemos sutrikimų gydymui.
11. Panaudojimas junginio pagal bet kurį iš 1-4 punktų medikamentų gamybai gydyti centrinės nervų sistemos sutrikimus, ypač 5-hidroksitriptamino sukeltus sutrikimus.
12. Panaudojimas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaminami medikamentai gydyti depresiją, nerimą, anoreksiją, senatvinę silpnąprotystę, migreną, Alzheimerio ligą, termoreguliaciją ir seksualinius sutrikimus.

13. Panaudojimas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaminami medikamentai gydyti skausmą.

14. Panaudojimas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaminami medikamentai gydyti kardiovaskuliarinės sistemos sutrikimus.

15. Junginių, turinčių I formulę pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I formulės junginius gauna:

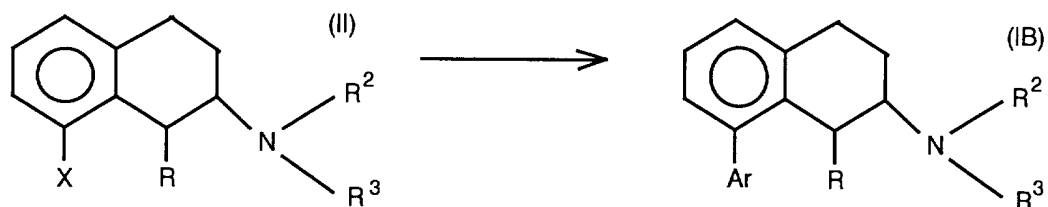
a) reaguojant II formulės junginiui,



kurioje X yra nueinanti grupė, o R, R² ir R³ yra nurodyti po formule I, naudojant nuliavalentinį pereinamąjį metalą M⁰ katalitiškai įvyksta oksidacinis prisijungimas prie arilo-X-ryšio, veikiant anglies monoksidu, įvyksta metalo pernešimas R¹-M¹, kur M¹ yra metalas, o R¹ yra toks, kaip nurodyta po formule I ir susidarant karbonilinto -aril-metalo-X-ryšiui tam, kad susidarytų formulės I junginiai;

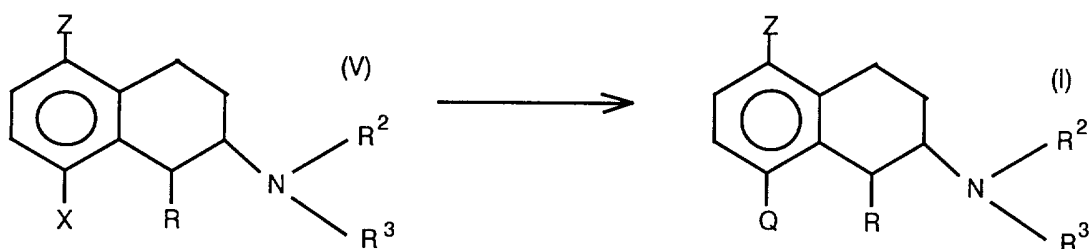
b) katalitiškai reaguojant, panaudojus nuliavalentinį pereinamąjį metalą M⁰, įvyksta jo oksidacinis prijungimas prie R¹-X, kur R¹ yra toks, kaip nurodyta po formule I ir X yra nueinanti grupė, veikiant anglies monoksidui, vyksta III formulės junginio prisijungimas, kur R, R² ir R³ yra tokie, kaip nurodyta po formule I, o M¹ yra pereinamasis metalas, susidarant I formulės junginiams;

c) reaguojant II formulės junginiui



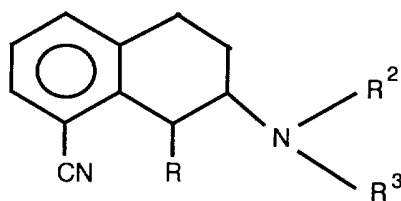
kurioje X yra nueinanti grupė, o R, R² ir R³ yra tokie, kaip nurodyta po formule I, su nuliavalentiniu pereinamuoju metalu M⁰ ir tinkamu arilo pakaitu, tokiu, kaip trialkilarilalavu tam, kad susidarytų IB formulės junginiai;

d) reaguojant V formulės junginiui



kurioje X yra nueinanti grupė, tokia, kaip trifluormetansulfonatas, Z yra halogenas ir R, R² ir R³ yra tokie, kaip nurodyta po formule I, tokiais būdais, kaip aprašyta ankstesniuose būduose a, b ir c tam, kad susidarytų I formulės junginiai;

e) reaguojant IV formulės junginiui



kurioje R , R^2 ir R^3 yra tokie, kaip nurodyta po I formule, veikiant metaloorganiniu reagentu, o po to hidrolizuojant ir susidarant I formulės junginiams, o po to gauta bazė paverčiama į fiziologiškai tinkamą druską, arba gauta druska paverčiama į bazę arba į kitą fiziologiškai tinkamą druską, o gautas izomerų mišinys išskirstomas į grynus izomerus.

16. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra gautas pagal 15 punkto būdą.