

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107984 A
7(51) C 07 D 498/04, 261/20
A 61 K 31/495
A 61 P 25/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107984
(22) Заявено на 08.07.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 01200611 (32) 21.02.2001 (33) EP
01201264 05.04.2001 EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
BEERSE (BE)

(72) Изобретател(и):
Jose Ignacio Andres-Gil
Francisco Javier Fernandez-Gadea
Manuel Jesus Alcazar-Vaca
Jose Maria Cid-Nunez
Joaquin Pastor-Fernandez, Madrid (ES)
Antonius Adrianus Megens
Godelieve Irma Heylen
Xavier Jean Langlois
Margaretha Henrica Bakker
Thomas Horst Steckler, Beerse (BE)

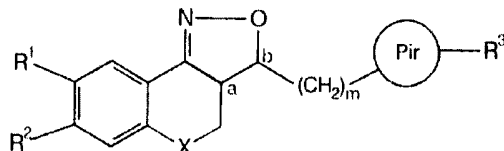
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP2002/001567, 13.02.2002

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2002/066484, 29.08.2002

(54) ИЗОКСАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО АНТИДЕПРЕСАНТИ

(57) Изобретението се отнася до съединения, които проявяват инхибиращо действие спрямо серотониново (5-HT) обратно поемане, съчетано с допълнително антагонистично действие към α_2 -адреносептор, като проявяват силно антидепресивно действие, без да са успокоителни. Съединенията са заместени изоксазолинови производни с формула



в която X е CH_2 , N-R^7 , S или O; R^1 , R^2 и R^3 имат заместители, определени в описанието, Pir е по желание заместен пиперидинов или пиперазинов радикал и R^3 означава по желание заместена ароматна хомоциклена или хетероциклена пръстенна система, включваща частично или напълно хидрогенирана въглеродородна верига с до 6 атома, чрез която пръстенната система се свързва с радикала Pir. Пръстенната система може да съдържа един или повече хетероатоми, избрани от групата O, N и S. Изобретението се отнася и до метод за получаване на тези изоксазолинови

BG 107984 A

107984

производни, до съдържащи ги фармацевтични състави и до използването им като лекарство, по-специално за лечение на депресия и/или безпокойство и нарушения в телесното тегло. Изобретението се отнася и до комбинация от посочените съединения, която има антидепресивно и/или анксиолитично действие, и/или се прилага за контролиране на телесното тегло с антидепресанти, анксиолитици и/или антипсихотици, за повишаване на ефикасността на действие или ускоряване началото на действие на лечебните средства.

18 претенции

08.07.03

ИЗОКСАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО АНТИДЕПРЕСАНТИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до заместени изоксазолинови производни, които имат антидепресивно действие и/или анксиолитично действие, и/или действие контролиращо телесното тегло, до методите за тяхното получаване, до фармацевтични състави, съдържащи производните и до тяхното използване като лекарство, по-специално за лечението на депресия, безпокойство, стрес-обусловени заболявания, свързани с депресия и/или безпокойство и изменения в телесното тегло, включително анорексия нервоза и булимия.

Изобретението се отнася и до нова комбинация на заместени изоксазолинови производни с антидепресивно действие и/или анксиолитично действие, и/или действие, контролиращо телесното тегло с антидепресанти, анксиолитици и/или антипсихотици.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известни са тетрахидронафталинови и инданови производни, които проявяват антидепресивно действие, от EP-361, 577B1. Тези съединения са типични блокери на обратното поемане на моноамин с допълнително действие като антагонисти на α_2 -адреноцептор и те проявяват антидепресивно действие без да бъдат успокоители.

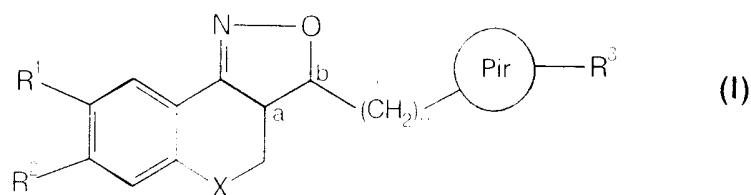
Проблемите, свързани със съединенията от нивото на техниката са, че съединенията причиняват значителни странични ефекти, като гадене, възбуждане, повишена сърдечна

09.07.03

честота и понижена сексуална функция. Освен това, те изискват продължително време, по-конкретно 3-4 седмици, преди да настъпи реакцията.

Целта на изобретението е да се създадат нови съединения с антидепресивно действие и/или анксиолитично действие, и/или действие, контролиращо телесното тегло, по-специално съединения, които не проявяват по-горе споменатите недостатъци.

Изобретението се отнася до нови изоксазолинови производни с обща формула (I)

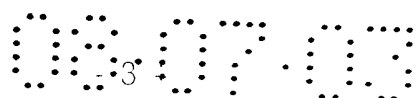


до техни фармацевтично приемливи присъединителни с киселина или с основа соли, стереохимично изомерните им форми и N-оксидната им форма, като

X е CH₂, N-R⁷, S или O;

R⁷ е избран от групата на водород, алкил, фенил, фенилалкил, алкилкарбонил, алкилоксикарбонил и моно- и диалкиламинокарбонил, като фениловата и алкиловата групи са заместени, по желание, с един или повече халогенни атома;

R¹ и R² всеки от тях, независимо един от друг, е избран от групата на водород, хидрокси, циано, хало, OSO₂H, OSO₂CH₃, фенил, фенилалкил, алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилоксиалкилоксиалкилокси, тетраhydroфуранилокси, алкилкарбонилокси, алкилтио, алкилоксиалкилкарбонилокси, пиридинилкарбонилокси, алкилкарбонил-



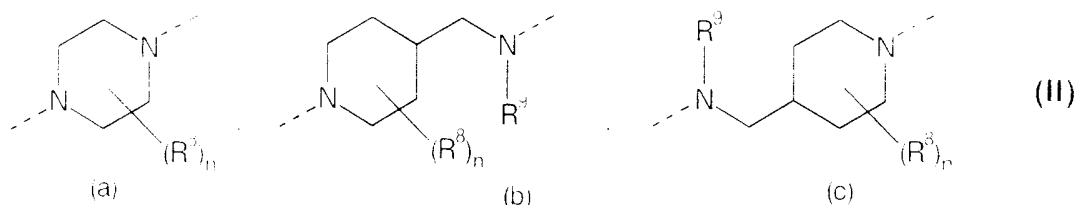
оксиалкилокси, алкилоксикарбонилокси, алкенилокси, алкенилкарбонилокси и моно- и диалкиламиноалкилокси, като алкиловите и ариловите радикали са заместени, по желание, с една или повече хидроксигрупи или с халогенни атоми, или с аминогрупи; или

R^1 и R^2 могат, взети заедно, да образуват двувалентен радикал $-R^1-R^2-$, избран от групата на $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$;

a и b са асиметрични центрове;

$(\text{CH}_2)_m$ е права въглеводородна верига с m въглеродни атома, като m е цяло число от 1 до 4;

Pir е по желание заместен радикал съгласно всяка от формулите (IIa), (IIb) или (IIc)



където:

всеки R^8 е избран, независимо един от друг, от групата на водород, хидрокси, амино, нитро, циано, хало и алкил;

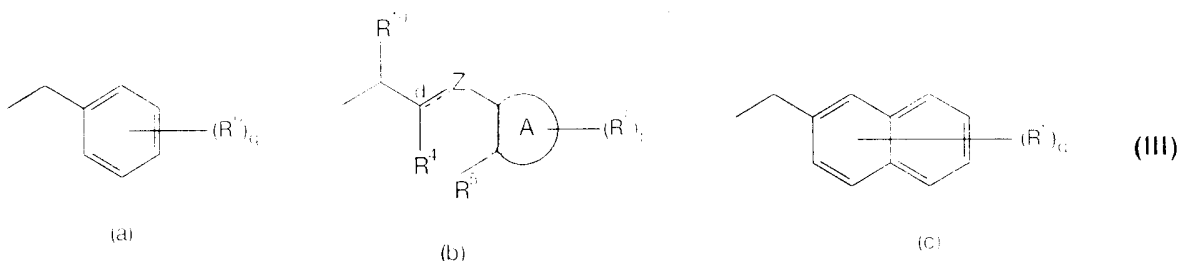
n е цяло число от 1 до 5;

R^9 е избран от групата на водород, алкил и формил; и

R^3 представлява по желание заместен ароматна хомоциклена или хетероциклена пръстенна система, заедно с, по желание, заместена и частично или напълно хидрогенирана въглеводородна верига, с дължина от 1 до 6 атома, с която пръстенна система е свързан Pir радикала и която може да съдържа един или повече хетероатома, избрани от групата O, N и S.

08.07.03

По-специално, изобретението се отнася до съединения с формула (I), в които R^3 е радикал с формули (IIIa), (IIIb) и (IIIc)



в които:

d е проста връзка, докато Z е двувалентен радикал, избран от групата на $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{SH}-$; или d е двойна връзка, докато Z е тривалентен радикал с формула $=\text{CH}-$ или $\text{C}(\text{алкил})-$;

A е 5- или 6-членен ароматен хомоциклен или хетероциклен пръстен, избран от групата на фенил, пиранил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тиенил, изотиазолил, пиролил, имидазолил, пиразолил, фуранил, оксадиазолил и изоксазолил;

p е цяло число от 0 до 4;

q е цяло число от 0 до 7;

R^4 е избран от групата на водород, алкил, фенил, бифенил, нафтил, хало и циано, като алкиловият и ариловият радикали, по желание, са заместени с една или повече хидрокси групи, халогенни атоми или аминокрупи;

R^5 е равно на R^4 ; или

R^4 и R^5 могат заедно да образуват двувалентен радикал $-\text{R}^4-\text{R}^5-$, избран от групата $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{S}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{OCH}_2-$;

00.07.03

всеки R^6 е избран, независимо един от друг, от групата на водород, хидроксид, амино, нитро, циано, хало, карбоксил, алкил, фенил, алкилокси, фенилокси, алкилкарбонилокси, алкилоксикарбонил, алкилтио, моно- и диалкиламино, алкилкарбониламино, моно- и диалкиламинокарбонил, моно- и диалкиламинокарбонилокси, моно- и диалкиламиноалкилокси, като алкиловият и ариловият радикали са заместени, по желание, с една или повече хидроксидни групи, или халогенни атоми или аминогрупи; или

два вицинални (съседни) радикала R^6 може взети заедно да образуват двувалентен радикал $-R^6-R^6-$

избрани от групата $-CH_2-CH_2-O-$, $O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; и

R^{10} е избран от групата водород, алкил, фенилалкил и фенил.

За предпочитане, изобретението се отнася до тези съединения, в които $X=O$ или NH ; R^1 и R^2 са и двата алкилокси; $m = 1$; Pir е радикал с формула (IIa), в която R^8 е водород, а n е 4; R^3 е радикал с формула (IIIb), в която Z е $=CH-$, d е двойна връзка, A е фенилов пръстен, R^4 е алкил и R^{10} е водород.

Особено се предпочита, когато изобретението се отнася до съединения, в които $X=O$; R^1 и R^2 са и двата метокси; $m = 1$; Pir е радикал с формула (IIa), в която R^8 е водород, а n е 4; R^3 е радикал с формула (IIIb), в която Z е $=CH-$, d е двойна връзка, A е фенилов пръстен, R^4 е метил и R^{10} е водород.

В рамките на тази заявка, алкил означава наситени въглеродородни радикали с права или разклонена верига и с от 1 до 6 въглеродни атома, като например метил, етил, пропил, бу-

тил, 1-метилпропил, 1,1-диметилетил, пентил, хексил; или алкил означава циклични наситени въглеводородни радикали с от 3 до 6 въглеродни атома, като например, циклопропил, метилциклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил. "Хало" е генерично наименование за флуоро, хлоро, бромо и иодо. Когато алкилови радикали са заместени, по желание, с един или повече хало (халогенни) атоми, това са, например полихалоалкилови радикали, като например дифлуорометил и трифлуорометил.

Фармацевтично приемливите соли, по определение, съдържат терапевтично активни нетоксични присъединителни соли форми, които съединенията с формула (I) са способни да образуват. Тези соли могат да се получат чрез обработване на основната форма на съединенията с формула (I) с подходящи киселини, като например неорганични киселини, като халогеноводородни, по-специално хлороводородна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина и фосфорна киселина; органични киселини, като например, оцетна киселина, гликолова киселина, пропанова киселина, млечна киселина, пирогроздена киселина, оксалова киселина, малоннова киселина, янтарна киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, ябълчна киселина, винена киселина, лимонена киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, бензенсулфонова киселина, р-толуенсулфонова киселина, цикламова киселина, салицилова киселина, р-аминосалицилова киселина и памоева киселина.

Съединенията с формула (I), съдържащи киселинни протони могат да се превърнат, също, в техни терапевтично активни нетоксични метални или с амин присъединителни соли форми чрез обработване с подходящи органични и неорга-

нични основи. Подходящи основни солеви форми са, например, амониевите соли, алкалните и алкалоземните метални соли, по-специално литиева, натриева, калиева, магнезиева и калциева соли, соли с органични основи, като например, бензатиновата, N-метил-D-глюкаминовата, хибраминовата соли и соли с аминокиселини, като например аргинин и лизин.

Обратно, споменатите солеви форми могат да се превърнат в свободните форми чрез обработване с подходяща основа или киселина.

Терминът "присъединителна сол", както е използван тук, включва и солватите, които съединенията с формула (I), както и техните соли, са способни да образуват. Такива солвати са, например, хидрати и алкохолати.

N-оксидните форми на съединенията с формула (I) се има предвид, че съдържат тези съединения с формула (I), в които един или няколко азотни атома са окислени до така наречения N-оксид, по-специално тези N-оксиди, в които един или повече азотни атоми в пиперазиниловия радикал са N-окислени.

Терминът "стереохимично изомерни форми", както е използван тук по-горе, означава всички възможни изомерни форми, които съединенията с формула (I) могат да притежават. Ако не е споменато или указано друго, химическото наименование на съединенията означава сместа от всички възможни стереохимично изомерни форми, като тези смеси съдържат всички диастереомери и енантиомери на основната молекулна структура. По-специално, стереогенни центрове могат да имат R- или S-конфигурацията; заместители при двувалентни циклични (частично) наситени радикали могат да имат както *cis*-, така и *trans*-конфигурация. Съединения, включващи двоини връзки, могат да имат E или Z-стереохимия при двоината връз-

ка. Очевидно, стереохимично изомерни форми на съединенията с формула (I) се имат предвид, че се включват в обхвата на изобретението.

Като се следват CAS номенклатурни конвенции, когато два стереогенни центъра на известна абсолютна конфигурация присъстват в молекула, *R* или *S* дескриптор се отнася (въз основа на правилото за съгласуване на Cahn-Ingold-Prelog) за хиралния център с най-нисък номер, сравнителния център. Конфигурацията на втория стереогенен център се посочва, като се използват сравнителни дескриптори [*R*^{*},*R*^{*}] или [*R*^{*},*S*^{*}], в които *R*^{*} винаги се определя като сравнителният център и [*R*^{*},*R*^{*}] показва центрове със същата хиралност, а [*R*^{*},*S*^{*}] показва центрове с различна хиралност. Така например, ако хиралният център с най-нисък номер в молекулата има *S* конфигурация и вторият център е *R*, стереодескрипторът ще се определя като *S*-[*R*^{*},*S*^{*}]. Ако се използват "α" и "β": положението на заместителя с най-голям приоритет при асиметричния въглероден атом в пръстенната система, имаща най-голям пръстенен номер, е решаващо винаги в "α" положение на средната равнина, определена от пръстенната система. Положението на заместителя с най-голям приоритет при другия асиметричен въглероден атом в пръстенната система (водороден атом в съединения с формула (I)) по отношение на положението на заместителя с най-голям приоритет при сравнителния атом е наречено "α", ако той е от същата страна на средната равнина, определена от пръстенната система, или "β", ако той е от другата страна на средната равнина, определена от пръстенната система.

Съединения с формула (I) и някои междинни съединения имат най-малко два стереогенни центъра в тяхната структура,

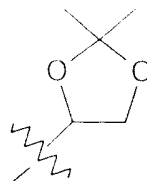
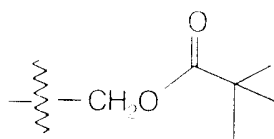
08.07.03

съответно означени с "a" и "b" във формула (I). Поради следваната схема за синтез при синтезиране на трициклената система, конфигурацията на тези два асиметрични центъра "a" и "b" е определена предварително, така че сравнителната конфигурация на център a е S* и на център b е R*.

Изобретението включва също производни съединения (обикновено наричани "пролекарства") на фармакологично активни съединения съгласно изобретението, които се разграждат *in vivo*, като се получават съединения съгласно изобретението. Пролекарства са обикновено (но не винаги) с по-слабо действие към рецептора-мишена, в сравнение със съединенията, до които те се разграждат. Пролекарствата са особено полезни, когато желаното съединение има химични или физични свойства, които правят неговото приложение трудно или неефекасно. Така например, желаното съединение може да бъде слабо разтворимо, може да се пренася трудно през мукозалния епител или може да има нежелано кратък плазмен полуживот. Допълнителни обяснения относно пролекарства могат да се намерят в Stella, V.J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, стр. 112-176 и Drugs, 1985, **29**, стр. 455-473.

Пролекарствените форми на фармакологично активните съединения съгласно изобретението са принципно съединения с формула (I), техни фармацевтично приемливи присъединителни с киселина или основа соли, техните стереохимично изомерни форми и N-оксидните им форми, които имат киселинна група, която се естерифицира или амидира. В такива естерифицирани киселинни групи се включват групи с формула -COOR^x , в които R^x е C_{1-6} алкил, фенил, бензил или една от следващите групи:

08.07.03



Амидираните групи включват групи с формула $-\text{CONR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$, в която R^{Y} е H , C_{1-6} алкил, фенил или бензил и R^{Z} е $-\text{OH}$, H , C_{1-6} алкил, фенил или бензил.

От съединения съгласно изобретението, които имат аминогрупа, могат да се получат производни с кетон или алдехид, като формалдехид, като се получава Манихова база. Тази база се хидролизира с кинетика от първи ред във воден разтвор.

Съединенията с формула (I), както са получени в методите, описани по-долу, могат да се синтезират под формата на рацемични смеси от енантиомери, които могат да се разделят един от друг, като се следват добре познати методи за разделяне. Рацемичните съединения с формула (I) могат да се превърнат в съответните диастереомерни солеви форми чрез реакция с подходяща хирална киселина. Тези диастереомерни солеви форми, след това, се отделят, например, чрез селективна или фракционна кристализация и енантиомерите се освобождават от там с алкали. Алтернативен начин за отделяне на енантиомернати форми на съединенията с формула (I) включва течна хроматография, с използване на хирална неподвижна фаза. Тези чисти стереохимично изомерни форми могат също да се получат от съответните чисти стереохимично изомерни форми на съответните изходни вещества, при условие, че реакцията протича стереоспецифично. За предпочитане, ако се желае специфичен стереоизомер, споменатото съединение ще се синтезира чрез стереоспецифични методи

08.07.03

за получаване. Тези методи преимуществено ще използват ен-
антиомерно чисти изходни вещества.

Съединенията съгласно изобретението изненадващо по-
казват, че притежават действие като селективен инхибитор на
обратно поемане на серотонин (5-HT), в комбинация с деист-
вието им като антагонист на α_2 -адреноцептор и проявяват
силно антидепресивно и/или анксиолитично действие, и/или
действат върху контролиране на телесно тегло, без да имат
успокоително действие. Освен това, от гледна точка на тях-
ното действие като селективен инхибитор на обратно поемане
на серотонин (5-HT), както и на действието им като антагонист
на α_2 -адреноцептор, съединения съгласно изобретението са и
подходящи за лечение и/или профилактика на заболявания,
при които всяко едно от действията самостоятелно или ком-
бинацията от изброените действия могат да имат терапевтично
приложение. По-специално, съединенията съгласно изобрете-
нието могат да бъдат подходящи за лечение и/или профилак-
тика при следните заболявания:

- Заболявания на централната нервна система, включител-
но:
 - Смушения в настроението, включително конкретно основ-
но депресивно заболяване, депресия с или без психотич-
ни проявления, кататонични признаци, меланхолични
признаци, атипични признаци с послеродово начало и в
случай на рецидивиращи периоди, с или без сезонен ха-
рактер, дистимично нарушение, биполарно I нарушение,
биполарно II нарушение, циклотимично смущение, реци-
дивиращо краткотрайно депресивно разстройство, смесе-
но емоционално разстройство, биполарно нарушение,
което не е определено по друг начин, смущение в на-

08.07.03

строението, дължащо се на общо медицинско състояние, нарушение в настроението, провокирано от вещество, смущение в настроението, което не е определено по друг начин, сезонно емоционално смущение и предменструални дисфорични смущения.

- Смущения, свързани с безпокоичество (тревожност), включително пристъп на паника, агорафобия, състояние на паника без агорафобия, агорафобия без анамнеза за проявление на паника, специфична фобия, социална фобия, натрапчиво-компулсивно разстройство, разстройство, свързано с посттравматичен стрес, силно стресово заболяване, генерализирано смущение, свързано с безпокоичество, безпокоичество, дължащо се на общо медицинско състояние, безпокоичество, провокирано от вещество и безпокоичество, неопределено по друг начин.
- Стрес-обусловени заболявания, свързани с депресия и/или безпокоичество, включително остра стресова реакция, нарушения, свързани с приспособяване (краткотрайна депресивна реакция, продължителна депресивна реакция, смесена реакция на безпокоичество и депресия, нарушение поради приспособяване, с преобладаващо смущение в други емоции, нарушение поради приспособяване с преобладаващо изменение в поведението, нарушение поради приспособяване със смесено изменение в емоциите и поведението, нарушения поради приспособяване с други специфични преобладаващи симптоми) и други реакции към силен стрес.
- Деменция, заболявания, свързани с амнезия и изменения в познавателната способност, неопределени по друг начин, по-специално деменция, причинена от дегенеративни

заболявания, лезии, травма, инфекции, съдови заболявания, токсини, аноксия, витаминна недостатъчност или ендокринни заболявания, или заболявания с амнезия, причинени от алкохол или други причини за тиаминова недостатъчност, увреждане на билатерален темпорален лоб, дължащо се на херпес симплекс енцефалит и други лимбични енцефалити, вторична невронна загуба от аноксия/хипогликемия/силни конвулсии и хирургична намеса, дегенеративни заболявания, съдови заболявания или патология около вентрикул III.

- Изменения в познавателната способност, дължащи се на увреждане в резултат на други медицински състояния.
- Изменения на личността, включително параноидно личностно изменение, шизоидно личностно изменение, шизотипично личностно изменение, антисоциално личностно изменение, гранично личностно изменение, личностно изменение, свързано с преструвки, нарцистично личностно изменение, личностно изменение, свързано с отчуждение, зависимо личностно изменение, натрапчиво-компулсивно личностно изменение и изменение на личността, неопределено по друг начин.
- Шизоафективни разстройства, дължащи се на различни причини, включително шизоафективни разстройства от маниакален тип, от депресивен тип, от смесен тип, параноидни, разстроиващи, кататонични, недиференцирани и остатъчна шизофрения, шизофреноформено заболяване, шизоафективно разстройство, налудничавост, кратко-трайно психотично заболяване, психотично заболяване, причинено от вещество и психотично заболяване, неопределено по друг начин.

09.07.03

- Акнезия, синдроми на устойчива акнезия, дискинезия и паркинсонизъм, провокиран от медикаменти, синдром на Гилес де ла Турет и негови симптоми, тремор, хорея, мио-клонус, тикове и дистония.
- Заболяване, свързано с дефицит на внимание/хипер-активност (ADHD).
- Болест на Паркинсон, паркинсонизъм, причинен от ле-карство, прогресираща супрануклеарна парализа, мулти-системна атрофия, кортикобазална дегенерация, паркин-сонизъм-ALS деменция комплекс и калциноза на основни ганглии.
- Деменция от Алцхаимеров тип, с ранно или късно нас-тъпване, с потиснато настроение.
- Поведенчески смущения и изменения в поведението при деменция и умствено изоставане, включително неспо-коичество и ажитация.
- Нарушения в екстрапирамидално движение.
- Синдром на Даун.
- Акатизия.
- Нарушения в храненето, включително анорексия нервоза, атипична анорексия нервоза, булимия нервоза, атипична булимия нервоза, преяждане, свързано с други физиоло-гични отклонения, повръщане, свързано с други физио-логични изменения и неспецифични хранителни наруше-ния.
- Деменция, свързана със СПИН.
- Хронични болкови състояния, включително невропатична болка, възпалителна болка, болка при рак и следоперативна болка, включително след зъбна хирургия. Към тези симп-томи могат да се включат и остра болка, скелетно мускулна

болка, болка в лумбалната област, болка в горните крайници, синдроми на фибромиалгия и миофасциална болка, орофасциална болка, коремна болка, фантомна болка, невралгия на тригеминуса и атипична лицева болка, увреждане на нервен корен и арахноменингит, старческа болка, централна болка и възпалителна болка.

- Невродегенеративни заболявания, включително болест на Алцхаймер, хорея на Хънтингтън, болест на Крейтцфелд-Якоб, болест на Пик, заболявания, свързани с разрушение на миелиновия слой, такива като множествена склероза и ALS (амиотрофична латерална склероза), други невропатии и невралгии, множествена склероза, амиопатична латерална склероза, удар и травма на главата.
- Заболявания, свързани с пристрастяване, включително:
 - Зависимост от вещество или злоупотреба с него, с или без физиологична зависимост, по-специално, когато веществото е алкохол, амфетамини, амфетаминоподобни вещества, кофеин, канабис, кокаин, халюциногени, инхаланти, никотин, опиоиди, фенциклидин, фенциклидиноподобни съединения, успокоителни средства-хипнотици, бензодиазепини и/или други вещества, по-специално използвани за лечение на синдром на отказване (абстиненция) от горните вещества и делириум при алкохолно отказване.
 - Смущения в настроението, причинени по-специално от алкохол, амфетамини, кофеин, канабис, кокаин, халюциногени, инхаланти, никотин, опиоиди, фенциклидин, успокоителни, хипнотици, анксиолитици и други вещества.
 - Нарушения, свързани с безпокойство, причинено, по-специално от алкохол, амфетамини, кофеин, канабис, кокаин,

08.07.03

халюциногени, инхаланти, никотин, опиоиди, фенциклидин, успокоителни, хипнотици, анксиолитици и други вещества и нарушения, свързани с приспособяване с безпокойство.

- Прекратяване на тютюнопушене.
- Контролиране на телесно тегло, включително затлъстяване:
 - Дисомния и/или парасомния като първични нарушения на съня, нарушения на съня, свързани с друго умствено разстройство, нарушение на съня, дължащо се на общо медицинско състояние и нарушение на съня, обусловено от вещество.
 - Нарушения в циркадните (денонощни) ритми.
 - Подобряване качеството на съня.
- Полова дисфункция, включително смущения в половото влечение, нарушения в половата възбуда, нарушения, свързани с оргазъм, полови нарушения, свързани с болка, полова дисфункция, дължаща се на общо медицинско състояние, полова дисфункция, причинена от вещество и полова дисфункция, неопределена по друг начин.

Изобретението се отнася също до съединения с формула (I), както са определени по-горе, до техни фармацевтично приемливи присъединителни с киселина или основа соли, до техните стереохимично изомерни форми, до N-оксидната им форма, както и до техни пролекарства, за приложение като лекарство. Освен това, изобретението се отнася и до използването на съединение с формула (I), на негови фармацевтично приемливи присъединителни с киселина или основа соли, на неговите стереохимично изомерни форми, на N-оксидната му форма, както и на негови пролекарства, за получаване на ле-

09.07.03

карство за лечение на депресия, безпокойство и отклонения в телесното тегло или по-общо, на всяка от болестите, споменати по-горе.

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат подходящи за съпътстващо лечение и/или профилактика на по-горе изброените болести в комбинация с антидепресанти, анксиолитици и/или антипсихотици, които се използват или се разработват понастоящем или които ще се използват в бъдеще, за да повишат ефикасността и/или да приближат началото на действие. Това е установено при модели с гризачи, с които е показано, че антидепресанти, анксиолитици и/или антипсихотици са активни. Така например, съединения са изследвани в комбинация с антидепресанти, анксиолитици и/или антипсихотици за атенюиране на причинена от стрес хиперпирексия.

Изобретението се отнася и до фармацевтичен състав, съдържащ съединения съгласно изобретението и едно или повече други съединения, избрани от групата на антидепресанти, анксиолитици и антипсихотици, както и до използването на такъв състав за получаване на лекарство за повишаване ефикасността и/или приближаване началото на действие при лечение на депресия и/или безпокойство.

Могат да се използват *in vitro* изследвания върху свързване на рецепторен и невромедиаторен транспортер и сигнална трансдукция за преценка на действието на съединенията съгласно изобретението като антагонист на α_2 -адреноцептор и като инхибитор на серотониново (5-HT) обратно поемане. Като показатели за централно проникване и възможност за блокиране на α_2 -адреноцепторите и серотонинови транспортери, съответно, α_2 -адреноцептор и серотонинов транспортер могат да се използват *ex vivo*. Както показва антагонизмът на α_2 -

09.07.03

адреноцептор *in vivo*. може да се използва промяната в загуба на рефлекс за изправяне на посоката, наблюдавана при плъхове след субкутанно инжектиране на съединението преди интравенозно прилагане на медетомидин (медетомидинов тест). Както се установява от инхибиращото действие на серотониново (5-HT) обратно поемане, може да се използва и инхибирането на трепванията (спазмите) на главата и възбуждането при плъхове, наблюдавано след субкутанно инжектиране или перорално дозиране на съединението преди субкутанно прилагане на р-хлороамфетамин (рСА тест).

Изобретението се отнася до състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и като активен ингредиент, терапевтично ефективно количество от съединение съгласно изобретението. Съединенията съгласно изобретението или всяка тяхна подгрупа могат да се формулират в различни фармацевтични форми за целите на приложението. Като подходящи състави тук могат да се споменат всички състави, които обикновено се използват за системно прилагане на лекарства. За да се приготвят фармацевтичните състави съгласно изобретението, ефективно количество от конкретното съединение, по желание под формата на присъединителна сол, като активен ингредиент, се смесва интимно с фармацевтично приемлив носител, които може да бъде в най-различни форми, в зависимост от формата на желания препарат за прилагане. Желателно е тези фармацевтични състави да бъдат в неразделна дозирана форма, подходяща, по-специално, за перорално, ректално, перкутанно приложение, чрез парентерално инжектиране или чрез инхалиране. Например, при получаване на съставите в перорална дозирана форма, може да се използва всяка обичайна фармацевтична среда, като например, вода, гликоли, масла,

09.07.03

алкохоли и други подобни, когато препаратите са течни, като суспензии, сиропи, елексири, емулсии и разтвори; ако препаратите са във вид на прахове, хапчета, капсули и таблетки, се използват твърди носители, като нишестета, захари, каолин, разредители, смазващи вещества, свързващи вещества, дезинтегратори и други. Поради лесното им приложение, таблетките и капсулите представляват най-предпочитаните перорални дозирани единични форми, като в този случай, очевидно, се използват твърди фармацевтични носители. За парентерални състави, носителят обикновено съдържа стерилна вода, поне по-голямата част от състава, като могат да се включат и други ingredienti, като например, подпомагащи разтворимостта. Могат да се приготвят и инжекционни разтвори, в които носителят съдържа физиологичен разтвор, глюкозен разтвор или смес от физиологичен и глюкозен разтвор. Могат да се приготвят и инжекционни суспензии, като в този случай могат да се използват течни носители, суспендиращи средства и други подобни. Включват се също и твърди препаративни форми, които са предназначени да се превръщат, непосредствено преди употреба, в течни препаративни форми. В съставите, подходящи за перкутанно приложение, носителят, по желание, съдържа усилващо пенетрацията (проникването) средство и/или подходящо омекрящо средство, по желание, смесени с подходящи добавки от всякакъв характер в незначителни количества, които добавки нямат значим неблагоприятен ефект върху кожата. Тези добавки могат да улеснят прилагането към кожата и/или могат да бъдат полезни за получаване на желаните състави. Тези състави могат да се прилагат по различни начини, например, като трансдермален пластир, като "spot-on", като мазило.

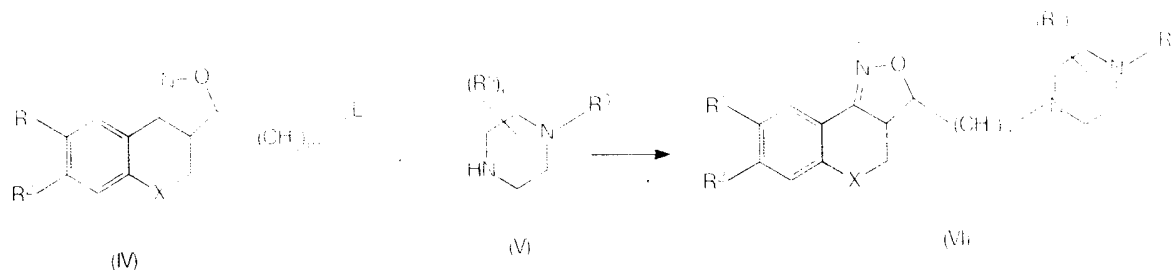
Особено подходящо е, гореспоменатите фармацевтични състави, да се формулират в единична дозирана форма за лесно приложение и стандартизиране на дозата. Единична дозирана форма, както е използвана тук, се отнася до физично разделени единици, подходящи като неразделни дози, като всяка единица съдържа предварително определено количество активен ингредиент, изчислено да произведе желания терапевтичен ефект, заедно с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива единични дозирани форми са таблетки (включително делими или филмтаблетки), капсули, хапчета, прахчета, нишестени капсули, супозитории, инжекционни разтвори или суспензии и други подобни и техни дробни дози.

Съединенията съгласно изобретението могат принципно да се получат чрез последователни етапи, всеки от които е известен на специалиста в тази област.

По-конкретно, съединенията с формула (I), които имат R_1 радикал с формула (IIa), могат да се получат чрез реакция на нуклеофилно заместване със заместен пиперазин с формула (V) в междинното съединение с формула (IV). Тези реакции могат да протекат в инертен за реакцията разтворител, като диоксан, метилизобутилкетон или N,N'-диметилформамид, в присъствието на подходяща основа, като калиев карбонат, натриев карбонат или триетиламин и дори без основа, като в последния случай се използва излишък от реагента с формула (V). Подходящи реакционни температури са между 100°C и 150°C.

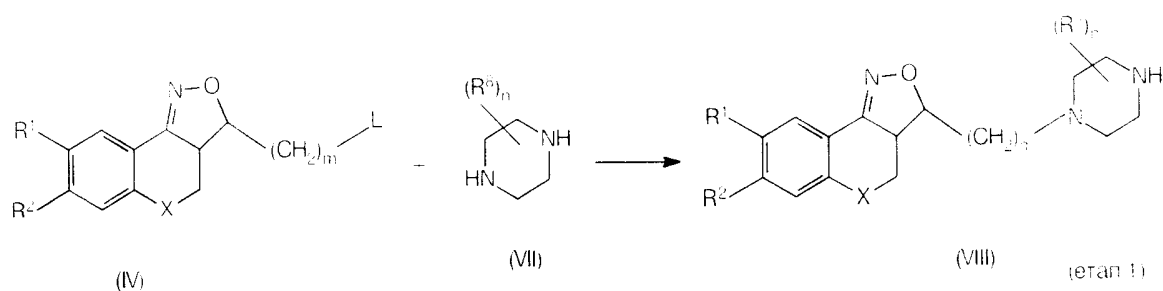
08.07.03

21



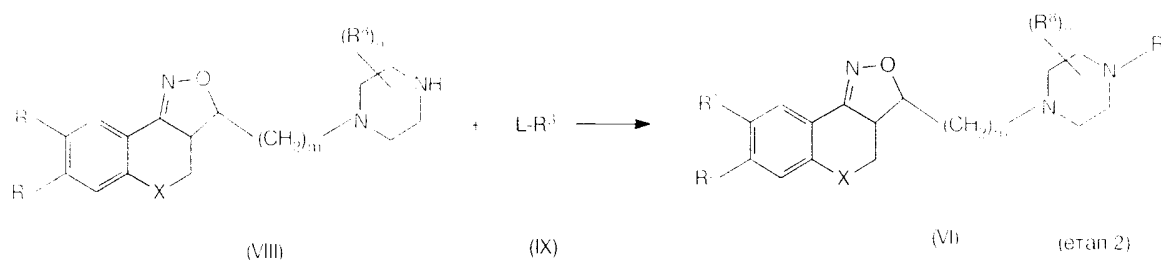
В съединение (IV). L означава всяка подходяща реактивна отцепваща се група, по-специално хало, като хлоро, бромно или йодо, или сулфонилокси, като метилсулфонилокси или 4-метилбензенсулфонилокси.

Съединенията с формула (I), които имат R¹ радикал с формула (IIa), могат да се получат и чрез 2-етапна реакционна схема, в която междинно съединение с формула (IV), първоначално, взаимодейства със заместен пиперазин с формула (VII), след което в молекулата се въвежда радикалът R¹. Реакционните условия са подобни на тези, описани по-горе за съединения с формула (VI).



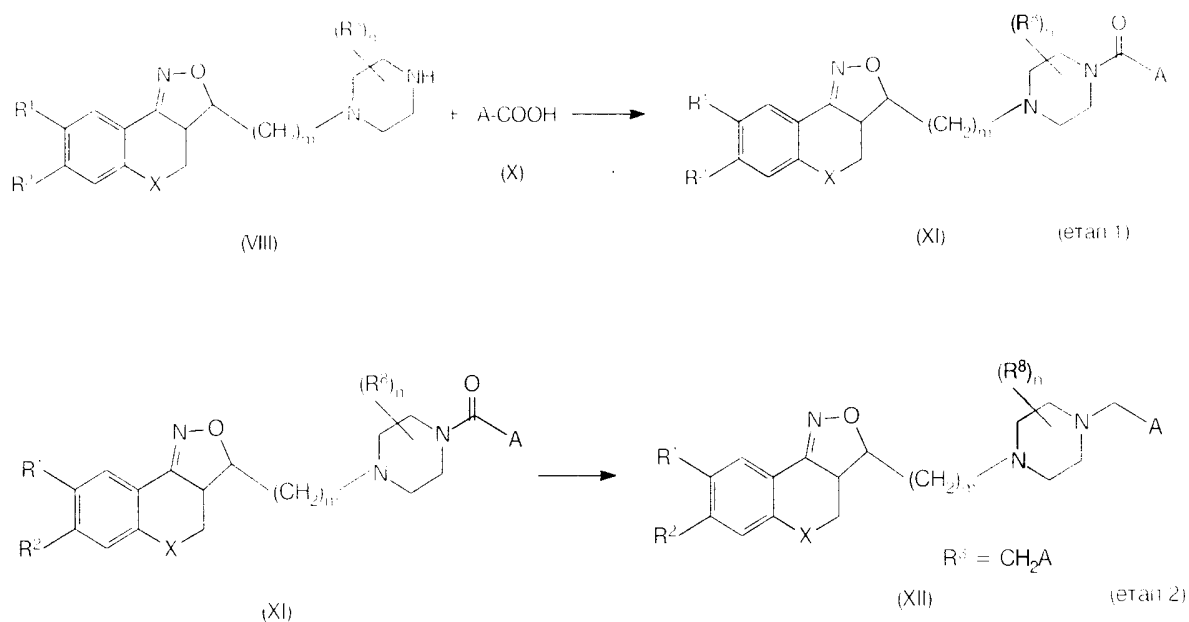
В съединение (IV). L означава всяка подходяща реактивна отцепваща се група, по-специално хало, като хлоро, бромно или йодо, или сулфонилокси, като метилсулфонилокси или 4-метилбензенсулфонилокси.

В междинно съединение (VII), една от азотните функционални групи може да бъде защитена, например с трет.-бутил-оксикарбонилна група.



В съединение (IX), L означава всяка подходяща реактивна отцепваща се група, по-специално хало, като хлоро, бромо или йодо, или сулфонилокси, като метилбисулфонилокси или 4-метилбензенсулфонилокси. Може да се използва $R^3\text{-CHO}$ като съединение (IX).

Съединенията с формула (I), които имат Pir^* радикал с формула (IIa), могат да се получат и чрез 2-етапна реакционна схема, в която междинно съединение с формула (VIII) взаимодейства с киселина с формула (X), следвано от редукция на карбонилната функционална група в междинно съединение (XI). Реакциите в етап 1 могат да се проведат в инертен за реакцията разтворител, като хлороформ, дихлорометан, тетраhydroфуран, диметилформамид или смес от тях, като се приложат известни на специалиста методи, с помощта на кондензационни реагенти, като 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклохексилкарбодиимид или чрез предварително превръщане на карбоксилна киселина с формула (X) в съответния и киселинен хлорид. Реакциите, показани в етап 2, могат да протекат с подходящ редуктор, като литиево-алуминиев хидрид или алуминиев хидрид, в подходящ разтворител, като например, тетраhydroфуран. Обикновено, тези реакции протичат при температура в границите между -20°C и стайна температура.



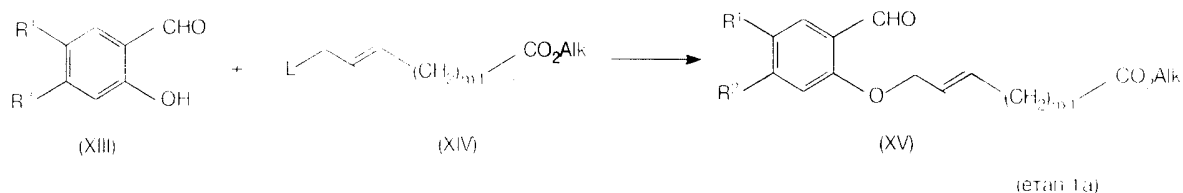
В междинни съединения (XI) и (XII), групата А означава по желание заместена ароматна хомоциклена или хетероциклена пръстенна система, включително частично или напълно хидрогенирана въглеродородна верига с дължина максимум 5 атома, от които един или повече въглеродни атома могат да бъдат заместени с един или повече атоми, избрани от групата на кислород, азот и сяра, с които пръстенната система се свързва с радикала Pir, определен по-горе.

Заместителите R¹ и R² могат да си разменят местата или взаимно да се превърнат един в друг чрез известни методи, като деметилиране, ацилиране, естерификация, аминирание и амидиране.

Изходните вещества и някои от междинните съединения са или търговски продукти, или могат да се получат съгласно общоприети реакционни процедури, които са принципно известни. Така например, междинни съединения с формула (IV), в които X = O, могат да се получат съгласно следната реакционна схема (Схема 1):

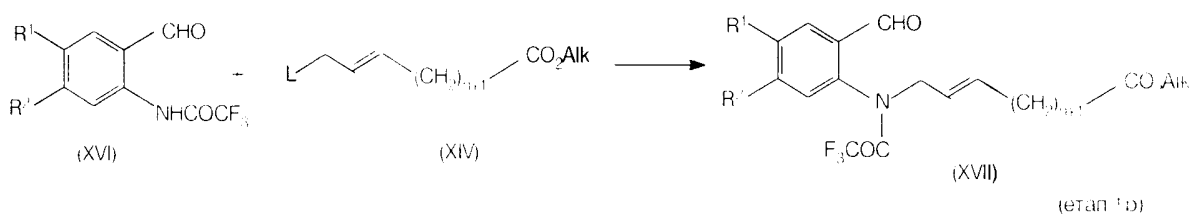
08.07.03

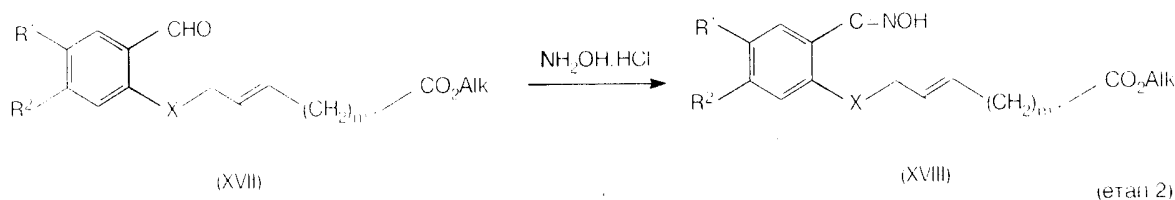
Схема 1



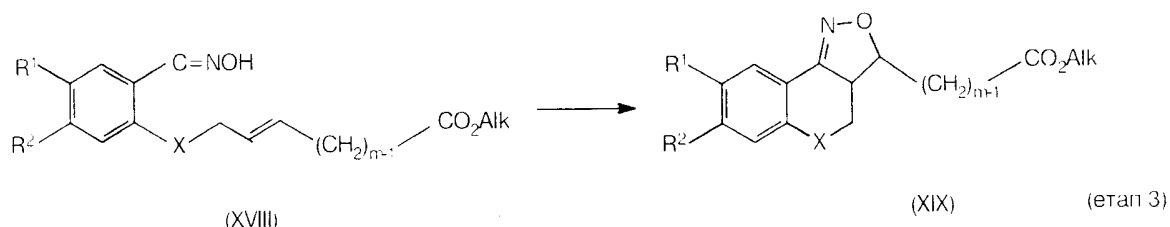
В междинно съединение (XIV), L представлява всяка подходяща реактивна отцепваща се група, по-конкретно, хало, като хлоро, бромо или йодо, или сулфонилокси, като метилсулфонилокси или 4-метилбензенсулфонилокси. Освен това, Alk в междинно съединение (XIV) представлява всяка C₁₋₆ алкилова група, по-специално етилова група и m има значенията, дадени за формула (I).

Междинни съединения с формула (IV), в които X = NH, могат да се получат по еквивалентен начин, на този от етап 1, по-горе, при условие, че междинното съединение (XIII) се замени с неговия аминен аналог (XVI), за предпочитане с аминогрупа, защитена с, например COCF₃-група. Етапът на алкилиране може да протече в инертен за реакцията разтворител, като например, тетраhydroфуран или диметилформамид, в присъствието на силна основа, като натриев или калиев хидрид и с добавяне на кроун-етер, такъв като 18-кроун-6 или 15-кроун-5. Предпочитаните реакционни температури са в границите между стайна температура и 60°C.



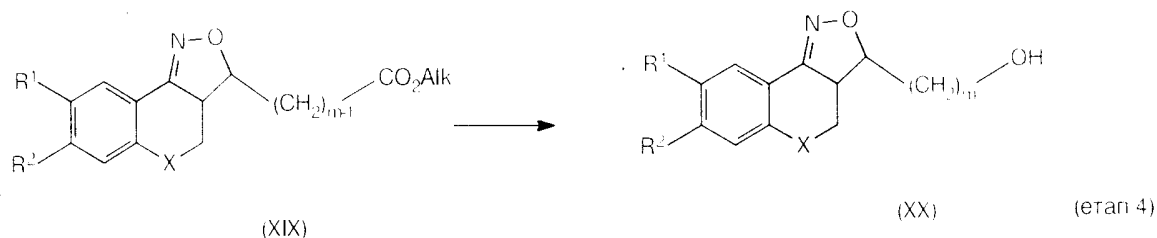


Междинни съединения с формула (XVII) се превръщат в оксими с формула (XVIII), като се използват известни техники, такива като хидроксиламин хидрохлорид в присъствието на NaHCO_3 или пиридин в инертен за реакцията разтворител, като например етанол. Междинно съединение (XVIII) се окислява до негов нитрилоксид и претърпява *in situ* вътремолекулно присъединяване на пръстен, като се получава съединение с формула (XIX). Това окисление може да се осъществи, като се използва разтвор на натриев хипохлорит, в присъствието на триетиламин в инертен разтворител, като дихлорометан при стайна температура. Окислението може да се изпълни и с Chloramine-T (N-хлоро-4-метил-бензенсулфонамид, натриева сол), при разбъркване и нагряване в разтворител, като етанол, загрят при температурата на кипене. В този етап се образуват двата стереоцентъра а и b с формула (I).

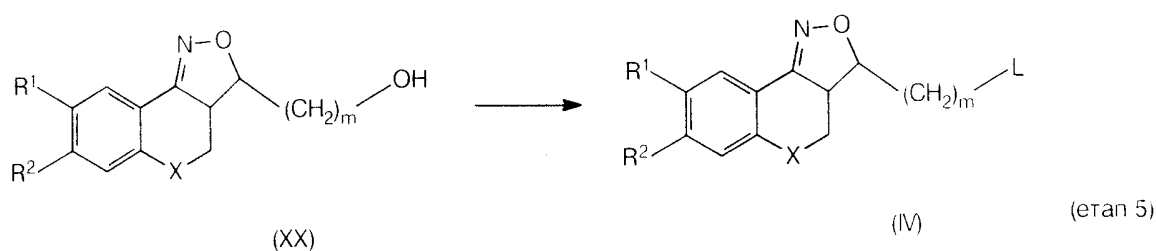


Съединение с формула (XX) може да се получи, като се използват известни процедури, като например, редуциране на карбонилно съединение с формула (XIX) в присъствието на подходящ редуктор, например, натриев борохидрид в подхо-

дящ разтворител, като вода, алкохол, тетраhydroфуран или смес от тях, обикновено при стайна температура.



Междинно съединение с формула (IV) може да се получи от междинно съединение с формула (XX), като се използват стандартни техники. И така, реакция с метансулфонилхлорид или с 4-метилбензенсулфонилхлорид в присъствието на основа, като триетиламин, в инертен за реакцията разтворител, като например дихлорометан, при реакционни температури между 0°C и стайна температура, дава съответното сулфонил-окси производно, междинно съединение (IV). Може да се получи и съответното хало-производно, например, чрез обработване на междинно съединение с формула (XX) с трифенил-фосфин, в присъствието на тетрачлорометан, в инертен за реакцията разтворител, като тетраhydroфуран, при разбъркване и при температура на кипене на сместа.



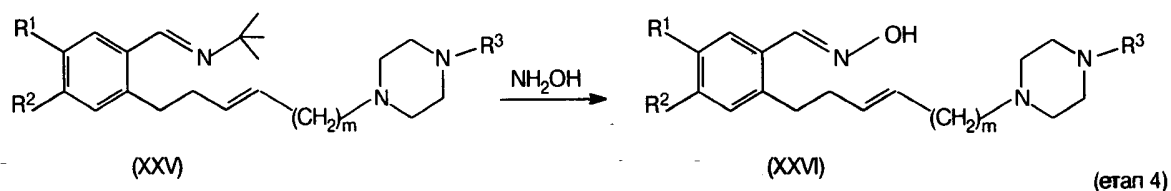
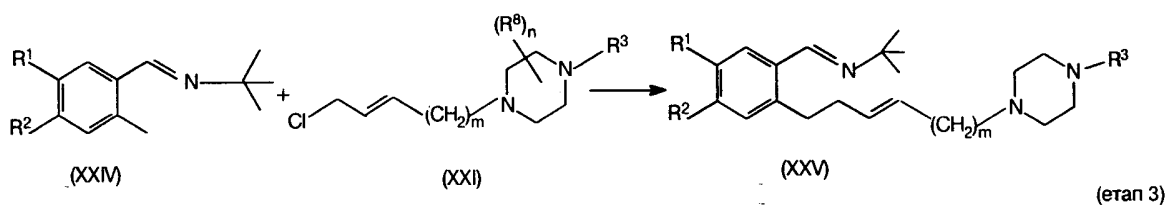
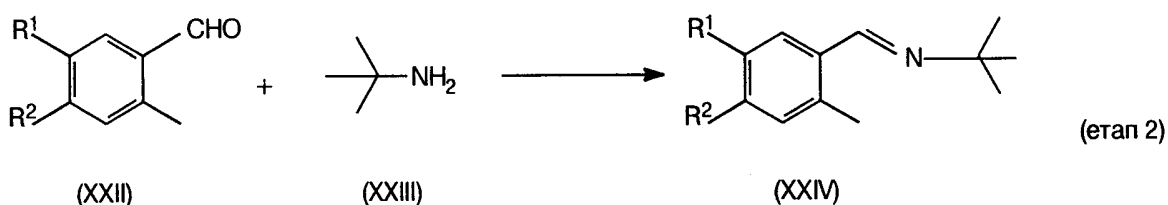
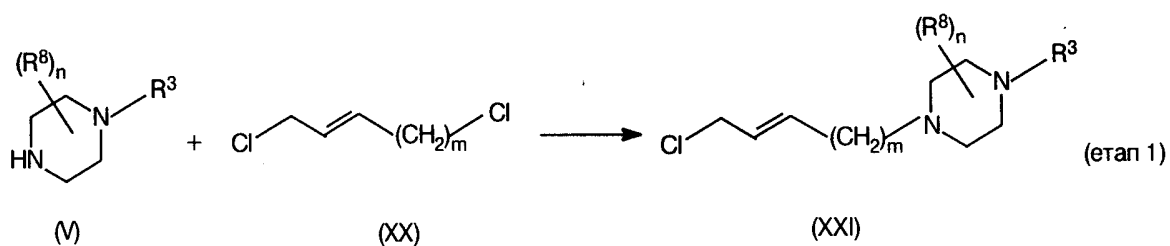
Ясно е, че в горната и в следващите реакции, реакционните продукти могат да се изолират от реакционната среда и, ако е необходимо, по-нататък да се пречистят по принципно известни методики, като екстракция, кристализация и хрома-

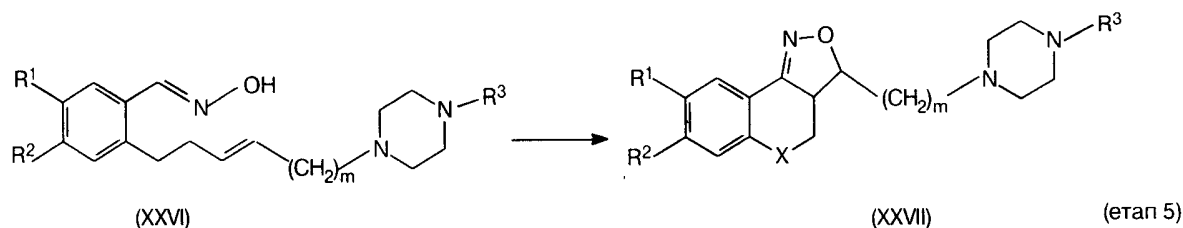
тография. Освен това, е очевидно, че реакционните продукти, които съществуват в повече от една енантиомерна форма, могат да се изолират от тяхната смес по известни методи, по-специално, препаративна хроматография, като препаративна ВЕТХ. Обикновено, междинни съединения (IV) и крайни съединения с формула (I) могат да се разделят до техните енантиомерни форми.

Съединения съгласно изобретението, в които $X = CH_2$, могат да се получат съгласно следващата реакционна схема (Схема 2), в която междинно съединение с формула (V) първоначално се N-алкилира с дихалопроизводно с формула (XX), като се прилага стандартен метод, в присъствието или в отсъствието на основа и в инертен за реакцията разтворител, като хлороформ, дихлорометан или 1,2-дихлороетан и при реакционни температури между стайна температура и $80^{\circ}C$, като се получава междинно съединение с формула (XXI). Алдехид с формула (XXII) реагира с трет.-бутиламин в апротонен разтворител, като толуен, при разбъркване и нагряване при температура на кипене с отделяне на вода, като се използва стандартно устройство, като водоотделител на Дийн-Старк и се получава имин с формула (XXIV). Може да се постигне C-алкилиране на междинно съединение с формула (XXIV) с междинно съединение с формула (XXI), в присъствието на алкиллитиево производно, такова като n-бутиллитий, в инертна атмосфера и в сух инертен разтворител, като тетрахидрофуран, при ниски температури, в границите между $-78^{\circ}C$ и $0^{\circ}C$, като се получава междинно съединение с формула (XXV). Междинното съединение с формула (XXVI) може да се получи чрез взаимодействие на съединение с формула (XXV) с хидроксил-амин, в присъствието на основа, като бикарбонат, в разтвори-

тел, като нисш алкил-алкохол, като етанол, принципно при стайна температура. И накрая, окислението на оксимното производно с формула (XXVI) до неговия нитрилоксид и следващо *in situ* присъединяване на пръстен, при което се получава съединение с формула (XXVII), може да се осъществи по подобни стандартни методи, като тези, описани по-горе за междинно съединение с формула (XVIII), като се получават съединения с формула (XIX).

Схема 2





Очевидно е, че реакционните етапи, описани по-горе, могат да се адаптират към конкретните реакционни продукти. Описаните реакционни етапи могат да се осъществят по всеки известен на специалиста начин, включително в разтвор или като твърдофазни реакции, като при последните реакционните продукти се свързват със смолист материал и в крайния етап на отцепване се освобождават от смолистия материал. Примери за такива изпълнения и адаптации са описани с помощта на примерите по-нататък в описанието.

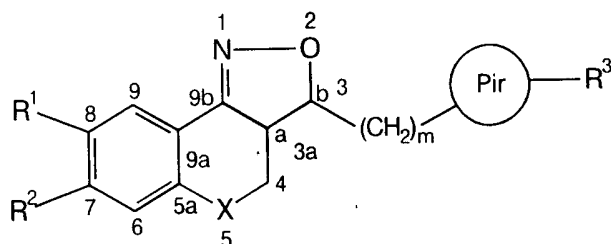
Съединението 3,3а,4,5-тетрахидронафто[1,2-с]изоксазол-3-оцетна киселина (формула (IV), в която всеки от R¹ и R² е водород, m = 0, X = CH₂ и L = COOH) е описано в Synthetic Communications, 27(16), 2733-2742 (1997) като междинно съединение за получаването на противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични съединения и се изключва от патентна защита.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават до тях.

Опитна част

Номерацията във въглеродната пръстенна система за съединенията с формула (I), която се използва в описанието е както следва:

08-07-03



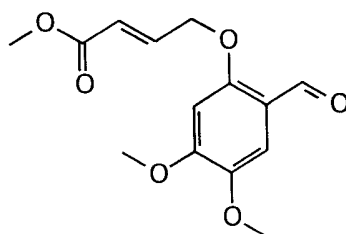
За някои съединения абсолютната стереохимична конфигурация на стереогенния(ите) въглероден(дни) атом(и) тук не е определена експериментално. В тези случаи, стереохимично изомерната форма, която се изолира първа, се означава като "А", а втората като "В", без допълнително отнасяне към действителната стереохимична конфигурация. Въпреки това, споменатите изомерни форми "А" и "В" могат да се охарактеризират еднозначно от специалиста в тази област с помощта на известни методи, като например, рентгенова дифракция

Оттук нататък, "ДМФ" означава *N,N*-диметилформамид, "ДИРЕ" означава диизопропилетер, а "ТХФ" е тетраhydro-фуран.

А. Получаване на междинните съединения

Пример А1.а

Получаване на междинно съединение 1



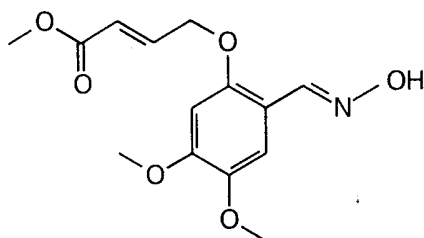
Разтвор на метилов естер на 4-бромо-2-бутенова киселина (0.1647 mol) в ДМФ (50 ml) се накапва към смес от 2-хидрокси-4,5-диметокси-бензалдехид (0.0823 mol) и K_2CO_3 (0.1647 mol) в ДМФ (200 ml). Реакционната смес се разбърква два часа при стайна температура, филтрува се и филтратът се из-

08.07.03

парява до сухо. Остатъкът се промива в 10% воден разтвор на натриев хидроксид, след което се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с диетил-етер, след това се суши. Добив: 20 g от междинно съединение 1 (87%).

Пример A1.b

Получаване на междинно съединение 2



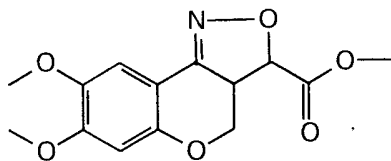
Хидроксиламин (0.045 mol) се добавя към разтвор на междинно съединение 1 (0.041 mol) в етанол (150 ml). Добавя се пиридин (57 ml). Реакционната смес се разбърква 2 часа при стайна температура, след което се излива във вода и се подкиселява с концентрирана HCl . Тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Добив: 11.7 g (96% суров продукт). Проба (2 g) се пречиства чрез високоефективна течна хроматография (BETX) върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с диетилетер, след което се суши. Добив: 0.9 g междинно съединение 2.

Пример A1.c

Получаване на междинно съединение 3

08.07.03

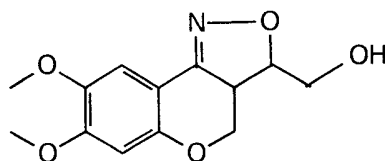
-62-



NaOCl, 5% (130 ml) се накапва към смес на междинно съединение 2 (0.037 mol) и Et₃N (1 ml) в CH₂Cl₂ (220 ml). Реакционната смес се разбърква 4 часа при стайна температура, след което се промива с вода, суши се (натриев сулфат), филтрува се и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/2-пропанон 100/0 и 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 5.8 g (54%, които се използват в следващия фракционен етап без допълнително пречистване). Проба (2 g) прекристализира от етилацетат. Утайката се отфилтрува и се суши. Добив: 1.7 g от междинно съединение 3.

Пример A1.d

Получаване на междинно съединение 4

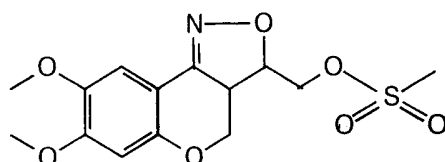


NaBH₄ (0.043 mol) се добавя на порции към разтвор на междинно съединение 3 (0.017 mol) в ТХФ (50 ml) и вода (5 ml), разбърква се и се охлажда на ледена баня. Получената реакционна смес се разбърква 2 часа при стайна температура. Добавя се 2-пропанон при разбъркване 30 минути. Реакционната смес се промива с вода и се екстрахира с метиленхлорид. Отделеният органичен слой се промива със солна луга,

суши се (натриев сулфат) и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 /метанол 95/5) и чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 / CH_3OH 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Проба (1.8 g) се обработва с диетилетер, след което се суши. Добив: 1.2 g от междинно съединение 4 (59%).

Пример A1.e

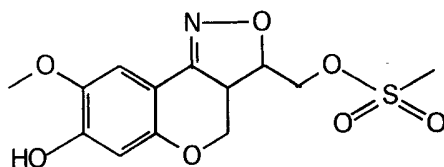
Получаване на междинно съединение 5



Et_3N (0.016 mol) се добавя към разтвор на междинно съединение 4 (получено съгласно A3) (0.0109 mol) в CH_2Cl_2 / (60 ml). Сместа се охлажда на ледена баня. Добавя се метансулфонилхлорид (0.012 mol) и получената реакционна смес се разбърква 30 минути. След това, реакционната смес се промива с вода, суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Добив: 3.5 g от междинно съединение 4 (82%, които се използват в следващия реакционен етап без допълнително пречистване).

Пример A1.f

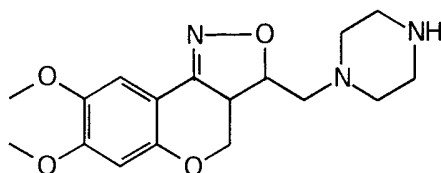
Получаване на междинно съединение 6



Реакция под азотна атмосфера. BBr_3 (0.04368 mol) се на-
капва към разтвор на междинно съединение 5 (получено съг-
ласно A1.e) (0.00873 mol) в CH_2Cl_2 (100 ml) при разбъркване и
се охлажда до -78°C . Реакционната смес се оставя да се за-
топли до -40°C и се разбърква 2 часа при -40°C . След това
сместа се избила в лед-вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделе-
ният органичен слой се суши (магнезиев сулфат), филтрува се
и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез
флаш колонна хроматография над силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/-$
 CH_3OH 97:3), след това с BETX (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5
до 90/10). Двете фракционни групи от продукта се събират и
разтворителят им се изпарява. Добив: 0.750 g от междинно
съединение 6 (26%).

Пример A1.g

Получаване на междинно съединение 7



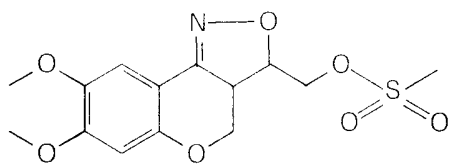
Смес от междинно съединение 5 (получено съгласно A1d)
(0.0422 mol) и пиперазин (0.1267 mol) в 1,4-диоксан (15 ml) се
разбърква 2 часа при 100°C . Разтворителят се изпарява. Оста-
тъкът се промива с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният
органичен слой се суши (Na_2SO_4), филтрува се и разтворителят
се изпарява. Добив: 13 g от междинно съединение 7 (ЯМР:
85%).

Пример A1.h

Получаване на междинно съединение 8

08.07.03

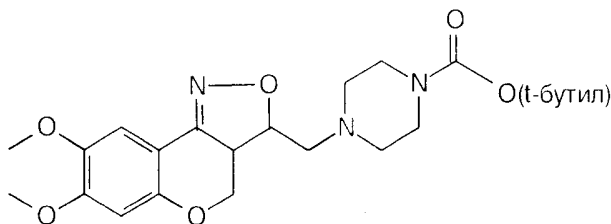
-35-



Междинно съединение 5 (получено съгласно A1.e) (200 g, 0.58 mol) се разделя до енантиомерите си чрез хирална колонна хроматография върху колона LC110-2 с неподвижна фаза CHIRALPAK-AD (2000 g, налягане на пълнежа: 45 бара, детекторен обхват: 2.56, дължина на вълната: 240 nm, температура: 30°C; разтвор за инжектиране: 200 g в 8.4 L CH₃CN; след това се добавят 19.6 L метанол (+2% етанол), следва филтруване; инжекционен обем: 700 ml; елуент: CH₃OH/CH₃CN 70/30 об/об). Две фракционни групи на продукта се събират и разтворителят им се изпарява. Добив: 95 g от междинно съединение 8.

Пример A1.i

Получаване на междинно съединение 9



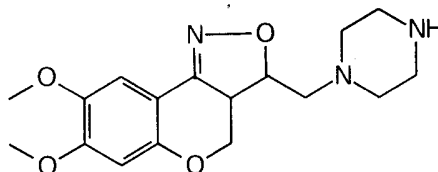
Смес от междинно съединение 8 (получено съгласно A1.h) (0.0728 mol) и 1-(трет.-бутилоксикарбонил)пиперазин (0.087 mol) в диоксан (500 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 48 часа. Разтворителят се изпарява и се добавя CH₂Cl₂. Добавят се и вода и NaOH (50%) и сместа се екстрахира с CH₂Cl₂. Отделеният органичен слой се суши (MgSO₄) и разтворителят се изпарява вакуумно. Добив от междинно съединение 9.

08.07.03

36

Пример A1.i

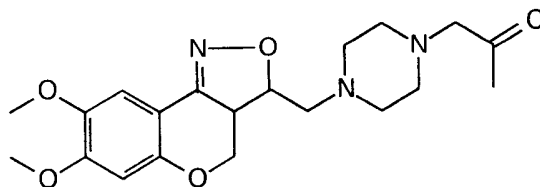
Получаване на междинно съединение 10



Смес от междинно съединение 9 (0.00318 mol) и 2,2,2-трифлуороцетна киселина (189 ml) в CH_2Cl_2 (500 ml) се разбърква 1 час при стайна температура. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 . Добавя се NaOH (50%) и сместа се екстрахира. Отделеният органичен слой се суши (MgSO_4), филтрува се и разтворителят се изпарява вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 100/0; 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 14.32 g от междинно съединение 10 (59%).

Пример A1.k

Получаване на междинно съединение 11



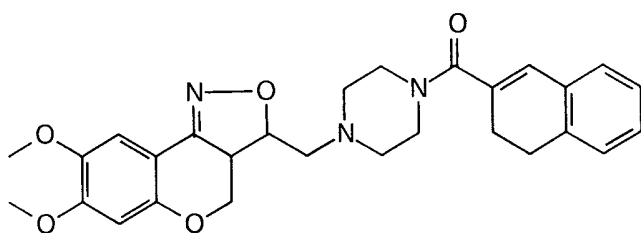
Смес от междинно съединение 10 (0.00599 mol), 1-хлоро-2-пропанон (0.00599 mol) и K_2CO_3 (0.01199 mol) в ДМФ (200 ml) се разбърква 24 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 . Органичният разтвор се промива с вода, суши се над (MgSO_4), филтрува се и

08.07.03
-37-

разтворителят се изпарява вакуумно. Добив: (количествен добив) от междинно съединение 11.

Пример A1.l

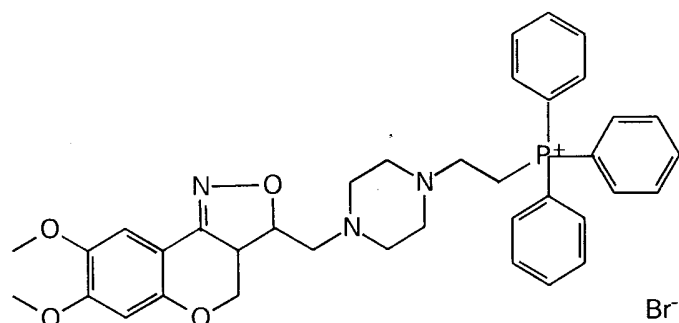
Получаване на междинно съединение 12



Реакция под азотна атмосфера. Смес от 3,4-дихидро-2-нафталинкарбоксилна киселина (0.0043 mol) и 1,1'-карбонил-бис[1H-имидазол] (0.0047 mol) в CH_2Cl_2 , сух, се разбърква 1 час при стайна температура. Добавя се разтвор на междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.0043 mol) в CH_2Cl_2 , сух и полученият реакционен разтвор се разбърква ± 24 часа при стайна температура. Разтворът се промива с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона над силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.4 g от междинно съединение 12 (22%).

Пример A1.m

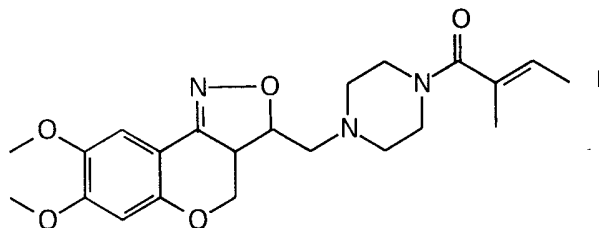
Получаване на междинно съединение 13



Етенилтрифенилфосфониев бромид (0.0025 mol) се добавя към разтвор на междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.003 mol) в CH_2Cl_2 (20 ml). Реакционната смес се разбърква 4 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява при понижено налягане. Добив: 2.2 g от междинно съединение 13, които се използват в следващия реакционен етап, без допълнително пречистване.

Пример A1.n

Получаване на междинно съединение 14

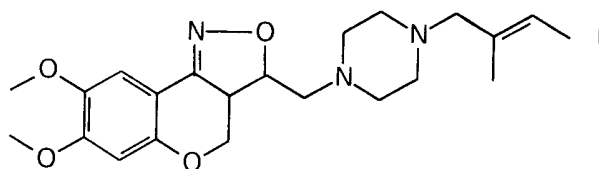


Към разтвор на (E)-3-йодо-2-метилпропенова киселина (0.009 mol) в CH_2Cl_2 , сух, (100 ml) при стайна температура, под поток от N_2 , се добавя 1,1'-карбонилбис[1H-имидазол] (0.0099 mol). Сместа се разбърква 1 час, след което се добавя междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.009 mol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 16 часа, промива се с вода и със солна луга, суши се (Na_2SO_4) и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът

(бяла пяна) се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 3.82 g от междинно съединение 14 (бяло твърдо вещество, 81%).

Пример A1.o

Получаване на междинно съединение 15



[3 α (E), 3A α]

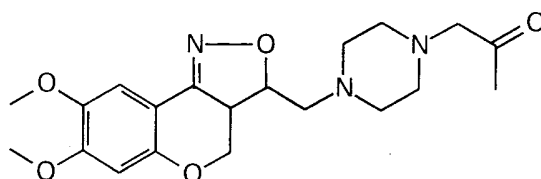
Разтвор на LiAlH_4 , 1.0 M/ТХФ (0.00848 mol) в ТХФ (100 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене, под поток от N_2 , при -20°C . Добавя се AlCl_3 (0.0093 mol) наведнъж и получената смес се разбърква при -20°C в продължение на 10 минути. Накапва се разтвор на междинно съединение 14 (получено съгласно A1.n) (0.0077 mol) в ТХФ (100 ml) и получената смес се разбърква при -20°C в продължение на 1 час. Накапва се наситен воден разтвор на NH_4Cl 20%, при -10°C и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура. Добавя се вода и суспензията се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат) и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се обработва с Et_2O и се суши. Добив: 3.73 g от междинно съединение 15 (бяло твърдо вещество, 94%).

Пример A1.p

Получаване на междинно съединение 16

08.07.03

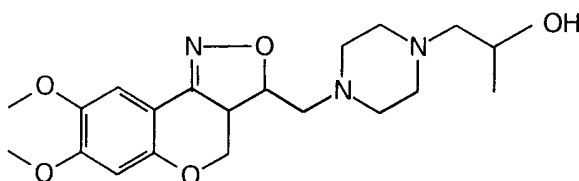
40



Смес от междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.015 mol), 1-хлоро-2-пропанон (0.015 mol) и K_2CO_3 (0.030 mol) в CH_3CN (60 ml) се разбърква 24 часа при стайна температура. разтворителят се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 4.79 g от междинно съединение 16 (82%).

Пример A1.q

Получаване на междинно съединение 17



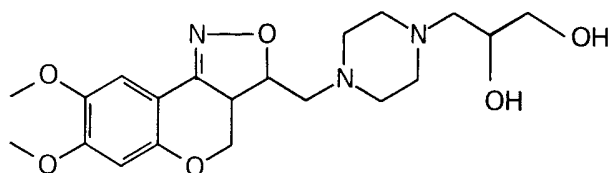
$NaBH_4$ (0.0128 mol) се добавя на порции към разтвор на междинно съединение 16 (получено съгласно A1.p) (0.0051 mol) и вода (3.2 ml) в ТХФ (40.5 ml), при $0^\circ C$. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което се обработва с 10% воден разтвор на амониев хлорид. Тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пре-

08.07.03

чиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 1.6 g от междинно съединение 17 (80%).

Пример A1.r

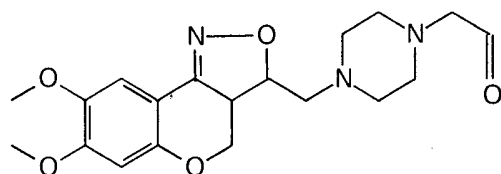
Получаване на междинно съединение 18



Междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.03 mol) се разтваря в CH_3CN (200 ml) и се добавя K_2CO_3 (0.27 mol). Добавя се оксиранметанол (0.27 mol) и реакционната смес се разбърква 2 денонощия при температура 60°C . Разтворителят се изпарява вакуумно. Остатъкът се разделя между вода и CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се пречиства чрез препаративна ВЕТХ ((1) елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 95/5, след това (2) елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 7.5 g (61%) от чисто междинно съединение 18 и 3.5 g смес от изходно вещество/желано съединение 1/1.

Пример A1.s

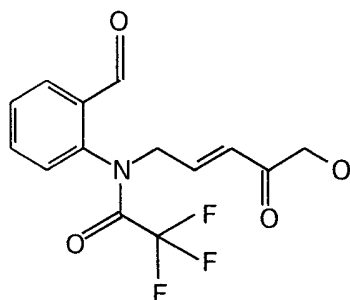
Получаване на междинно съединение 19

08.07.03
-42-

Междинно съединение 18 (получено съгласно A1.r) (0.0012 mol) се разтваря в CH_2Cl_2 (20 ml). Добавя се разтвор на натиева сол на периодна киселина (0.0024 mol) в $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (колкото е необходимо) и получената реакционна смес се разбърква интензивно 2 часа. Сместа се разделя между вода и CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се промива със солна луга, суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява вакуумно. Добив: 0.430 g от междинно съединение 19 (количествен добив; използва се в следващия реакционен етап без допълнително пречистване).

Пример A2.a

Получаване на междинно съединение 20

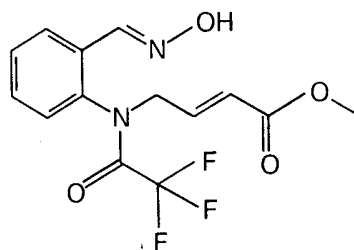


Реакция под азотна атмосфера. Разтвор на 2,2,2-трифлуоро-N-(2-формилфенил)ацетамид (0.1869 mol) в ДМФ (375 ml) се накапва към NaH (0.2055 mol) в ДМФ (375 ml). Сместа се разбърква 30 минута при стайна температура. Накапва се разтвор на метилов естер на 4-бромо-3-бутенова киселина (0.2803 mol) в ДМФ (200 ml). След това, се добавя 18-кроун-6 (каталитично количество). Получената реакционна смес се разбърква

2 часа при 60°C, а след това една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с вода и се екстрахира с CH₂Cl₂. Отделеният органичен слой се суши (NaSO₄), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/хексан 90/10, 100/0 и с CH₂Cl₂/2-пропанон 96/4, 90/10 и 80/20). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 44.37 g от междинно съединение 20 (75%, използва се в следващия реакционен етап без допълнително пречистване).

Пример A2.b

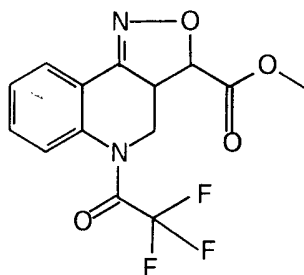
Получаване на междинно съединение 21



Хидроксиламин (0.169 mol) и пиридин (0.211 mol) се добавят към разтвор на междинно съединение 20 (получено съгласно A2.a) (0.1407 mol) в етанол (450 ml) и получената реакционна смес се разбърква 3 часа при стайна температура. Сместа се промива с 10% разтвор на лимонена киселина, след което се екстрахира с CH₂Cl₂. Отделеният органичен слой се суши (NaSO₄), филтрува се и разтворителят се изпарява. Добив: 45.76 от междинно съединение 21 (98% използва се в следващия реакционен етап без допълнително пречистване).

Пример A2.c

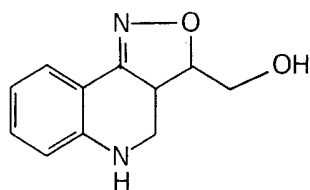
Получаване на междинно съединение 22



Смес от междинно съединение 21 (получено съгласно A2.b) (0.0658 mol) и N-хлоро-4-метил-бензенсулфонамид, натриева сол (0.0658 mol) в етанол (500 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 2 часа. Сместа се концентрира вакуумно, филтрува се върху дикалит и филтратът се промива с вода и със солна луга, след което се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (NaSO_4), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 /2-пропанон 100/0, 96/4, 90/10 и 80/20). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът (сироп) кристализира от хексан, след което се промива с ДИПЕ и се суши. Добив: 12.32 g от междинно съединение 22 (57%).

Пример A2.d

Получаване на междинно съединение 23



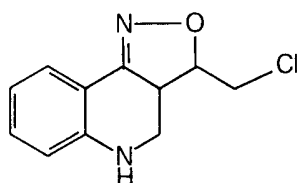
NaBH_4 (0.0289 mol) се добавя на порции към смес на междинно съединение 22 (получено съгласно A2.c) (0.0116 mol) в

08.07.03
45

ТХФ (81 ml) и вода (6.8 ml), разбърква се и се охлажда на ледена баня. Получената реакционна смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което се обработва с наситен воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с EtOAc. Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с метиленхлорид, след което прекристализира от EtOAc. Утайката се отфилтрува и се суши. Добив: 0.9 g от междинно съединение 23 (38%).

Пример A2.e

Получаване на междинно съединение 24



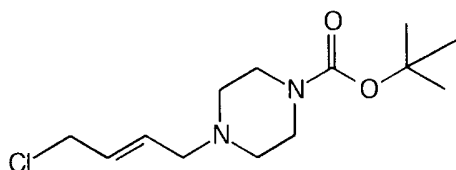
Смес от междинно съединение 23 (получено съгласно A2.d) (0.001468 mol) и трифенилфосфин (0.001909 mol) в тетрачлорометан (30 ml) и ТХФ (20 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 3 часа. Разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/хексан 90/10, след това 100/0). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът кристализира от метанол. Утайката се отфилтрува и се суши. Добив: 2.6 g от междинно съединение 24 (79%).

Пример A3.a

Получаване на междинно съединение 25

08.07.03

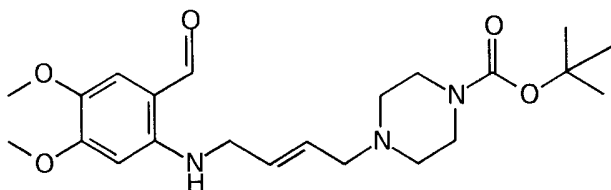
-46-



1,1-диметилетил 1-пиперазинкарбоксилат (0.02 mol) се добавя на порции към разтвор на 1,4-дихлоро-2-бутен (0.025 mol) в CHCl_3 (60 ml). Реакционната смес се разбърква 24 часа при стайна температура, след което се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 24 часа. Реакцията се прекъсва с наситен воден разтвор на NaHCO_3 , суши се (Na_2SO_4), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елuent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 2.2 g от междинно съединение 25 (40%).

Пример A3.b

Получаване на междинно съединение 26

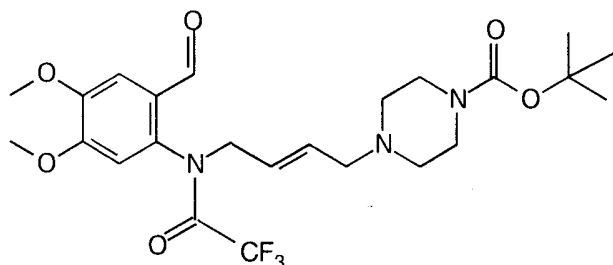


Реакцията протича под поток от азот. Смес от NaN , 60% (0.0579 mol) и 18-кроун-6 (каталитично количество) в ТХФ (25 ml) се охлажда. Добавя се на порции смес от 2-амино-4,5-диметоксибензалдехид (0.0579 mol) в ТХФ (50 ml). Реакционната смес се разбърква 30 мин при стайна температура. Добавя се на порции смес от междинно съединение 25 (получено съгласно A3.a) (0.0386 mol) в ТХФ (50 ml). Сместа се разбърква при стайна температура 3 дни и след това се обработва с амо-

ниев хлорид (10%). Сместа се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 и 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 5.5 g от междинно съединение 26 (23%).

Пример A3.c

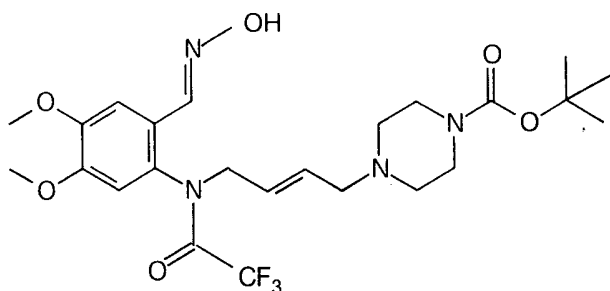
Получаване на междинно съединение 27



Реакцията протича под поток от азот. Смес от междинно съединение 26 (получено съгласно A2.b) (0.02 mol) в ТХФ (80 ml) и 18-кроун-6 (каталитично количество) се добавя на порции към смес от NaH, 60% (0.03 mol) в ТХФ (20 ml). Сместа се разбърква при стайна температура 20 минути и се добавя на порции анхидрид на трифлуороцетна киселина (0.022 mol). Реакционната смес се разбърква 3 часа при стайна температура, обработва се с разтвор на амониев хлорид (20%) и се екстрахира с CH_2Cl_2 и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона над силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 и 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 5.3 g от междинно съединение 27 (57%).

Пример A3.d

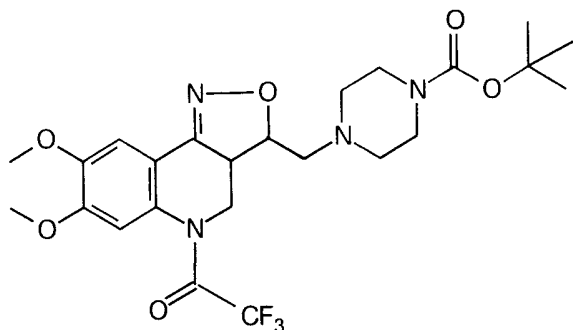
Получаване на междинно съединение 28

08.07.03
- 48 -

Смес от междинно съединение 27 (получено съгласно A3.c) (0.0115 mol), хидроксиламин (0.0126 mol) и NaHCO_3 (0.023 mol) в етанол, абсолютен, (60 ml) се разбърква при стайна температура 24 часа, отфилтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Добив: 5.8 g от междинно съединение 28 (95%).

Пример A3.e

Получаване на междинно съединение 29

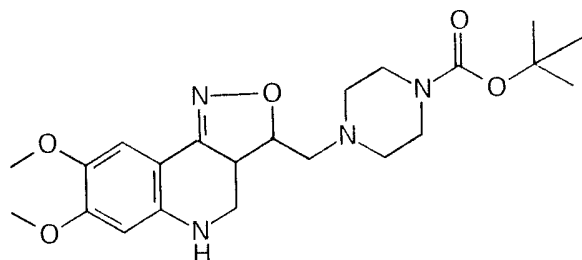


1-хлоро-2,5-пиридиндион (0.0272 mol) се добавя на порции към разтвор на междинно съединение 28 (получено съгласно A3.d) (0.0109 mol) в CH_2Cl_2 (100 ml). Реакционната смес се разбърква 2 часа при стайна температура. Накапва се Et_3N (0.0272 mol). Сместа се разбърква при стайна температура една нощ, реакцията се прекъсва с калиев карбонат 10% разтвор, след което се екстрахира и разтворителят се изпарява до сухо. Добив: междинно съединение 29.

Пример A3.f

Получаване на междинно съединение 30

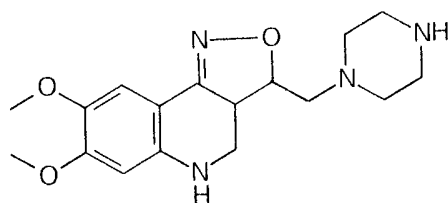
00:07:03



Смес от междинно съединение 29 (получено съгласно А3.е) (0.0109 mol) и LiOH (0.0119 mol) във вода (17.5 ml) и 1,4-диоксан (70 ml) се разбърква при стайна температура 3 часа. Сместа се обработва с разтвор на NaOH (2N) и след това се екстрахира с CH₂Cl₂. Разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 2.07 g от междинно съединение 30 (45%).

Пример А3.г

Получаване на междинно съединение 31

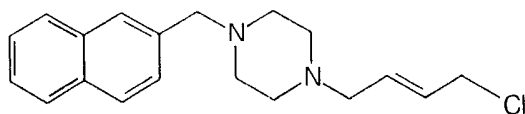


Трифлуороцетна киселина (7.9 ml) се налива към разтвор на междинно съединение 30 (0.0047 mol) в CH₂Cl₂ (33 ml). Сместа се разбърква при стайна температура 3 часа, охлажда се и се алкализира с 50% разтвор на NaOH. Сместа се екстрахира и разтворителят се изпарява до сухо. Добив: 1.6 g от междинно съединение 31 (100%).

Пример А4.а

Получаване на междинно съединение 32

08.07.03

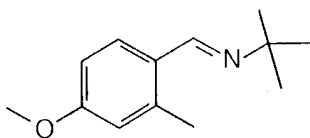


E

1,4-дихлоро-2-бутен (0.03 mol) се добавя към смес от 1-(2-нафтилметил)пиперазин (0.025 mol) и NaHCO_3 (0.025 mol) в CH_2Cl_2 (75 ml). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 24 часа. Твърдото вещество се отфилтрува, промива се с още CH_2Cl_2 и органичният разтвор се промива с 10% разтвор на натриев карбонат, суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/2$ -пропанон). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 3.4 g от междинно съединение 32 (43%).

Пример A4.b

Получаване на междинно съединение 33

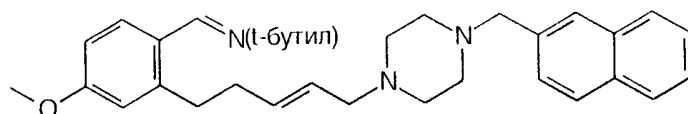


Разтвор на NS (0.0546 mol) и трет.-бутиламин (0.0983 mol) в толуен (75 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 24 часа, като се използва воден сепаратор на Дийн-Старк. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез дестилация (т.к. при 0.5 mm Hg: 75°C) Добив: 8.1 g от междинно съединение 33 (72%).

Пример A4.c

Получаване на междинно съединение 34

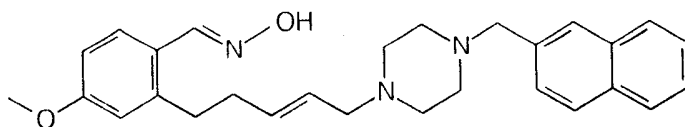
08.07.03



Реакция под азотна атмосфера. $n\text{-BuLi}$ (0.014 mol) се на-
капва към разтвор на междинно съединение 33 (получено съг-
ласно A4.a) (0.0125 mol) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0.0012
mol) в ТХФ, сух, (25 ml), разбърква се при -78°C . Сместа се
разбърква при температура -10°C в продължение на 3 часа.
Добавя се на порции разтвор на междинно съединение 32 (по-
лучено съгласно A4.b) (0.0083 mol) в ТХФ, сух, (25 ml) при
 -10°C . Реакционната смес се разбърква при стайна тем-
пература 24 часа, след което реакцията се прекъсва с амони-
ев хлорид (10%) и органичният слой се отделя. Водният слой
се екстрахира с CH_2Cl_2 . Събраните органични слоеве се сушат
(натриев сулфат), филтруват се и разтворителят се изпарява.
Добив: 5.6 g от междинно съединение 34 (100%).

Пример A4.d

Получаване на междинно съединение 35



NaHCO_3 (0.015 mol) и хидроксиламин (0.0125 mol) се доба-
вят към разтвор на междинно съединение 34 (получено съглас-
но A4.c) в етанол, абсолютен, (50 ml). Реакционната смес се
разбърква при стайна температура 24 часа. Добавя се CH_2Cl_2
и твърдото вещество се отфилтрува и се промива с CH_2Cl_2 .
Разтворителят се изпарява. Остатъкът се поема в CH_2Cl_2 и се
промива с 10% разтвор на натриев карбонат и със солна луга.

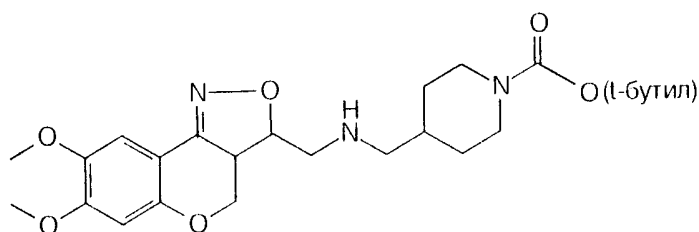
09.07.03

52

Органичният слой се отделя, суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/2$ -пропанон). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.9 g от междинно съединение 35 (24%).

Пример A5.a

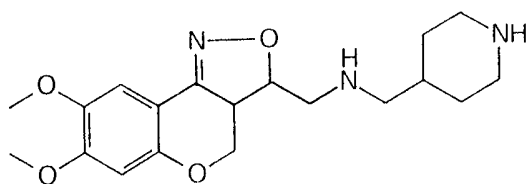
Получаване на междинно съединение 36



Смес от А (0.029 mol) и междинно съединение 5 (получено съгласно A1.e) (0.0058 mol) в 1,4-диоксан (5 ml) се разбърква 6 часа при 100°C . Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 - 97/3). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 3.3 g от междинно съединение 36.

Пример A5.b

Получаване на междинно съединение 37



Трифлуороцетна киселина (11.7 ml) се накапва към разтвор на междинно съединение 36 (получено съгласно A5.f)

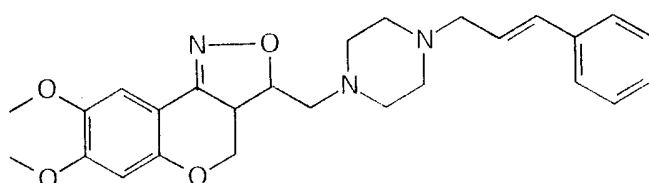
09.07.03

(0.0071 mol) в CHCl_3 (50 ml) и получената реакционна смес се разбърква 3 часа при $\pm 10^\circ\text{C}$. Реакционната смес се охлажда и се алкализира с 50% разтвор на NaOH. Сместа се екстрахира и разтворителят на екстракта се изпарява. Добив: 2.5 g от междинно съединение 37 (количествен добив; използва се в следващия етап, без допълнително пречистване).

В. Получаване на крайните съединения

Пример В1.а

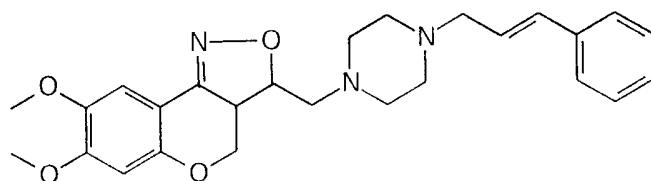
Получаване на съединение 1



Смес от междинно съединение 5 (получено съгласно А1.е) (0.0291 mol) и 1-(3-фенил-2-пропенил)-пиперазин (0.0582 mol) се нагрява 2 часа при 100°C . Суровата реакционна смес се промива с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5) и чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Тази фракция се разделя на оптичните си енантиомери чрез хирална колонна хроматография върху Chiralpak AD (елуент: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10). (В)-енантиомерните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в метанол и се превръща в сол на хлороводородната киселина (1:2). Утайката се филтрува и се суши. Добив: 2.47 g от съединение 1.

Пример В1.б

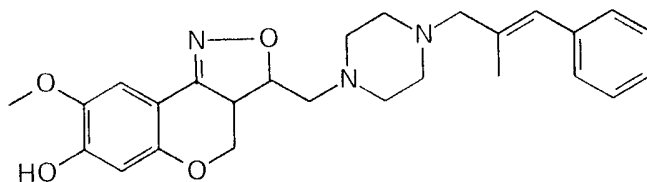
Получаване на съединение 2



Смес от междинно съединение 5 (получено съгласно А1.е) (0.0044 mol) и (3-фенил-2-пропенил)-пиперазин (0.0087 mol) се разбърква 2 часа при 100°C. Реакционната смес се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 95/5) и след това чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 96/4). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът (1.4 g) се обработва с диетилетер, след това се суши. Добив: 1.2 g от съединение 2 (60%).

Пример В1.с

Получаване на съединение 3



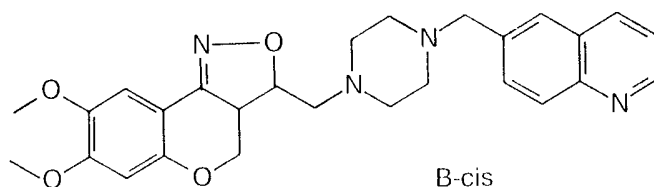
Смес от междинно съединение 6 (0.00227 mol), (Е) 1-(2-метил-3-фенил-2-пропенил)пиперазин (0.00273 mol) и NaHCO₃ (0.00455 mol) в диоксан (30 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 48 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в CH₂Cl₂. Органичният разтвор се промива с вода, суши се (MgSO₄), филтрува се и разтворителят се

09.07.03

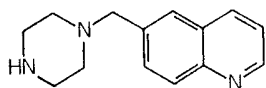
изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1) и след това чрез ВЕТХ (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5 до 98/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.17 g от съединение 3.

Пример В1.d

Получаване на съединение 4



Смес от междинно съединение 8 (получено съгласно А1.h) (0.0058 mol) и



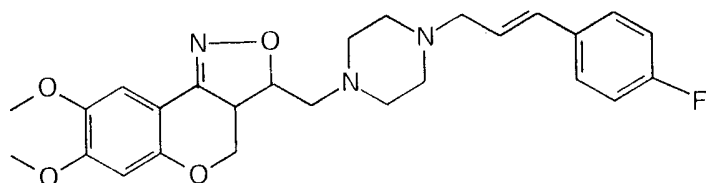
(0.0116 mol) в диоксан (10 ml) се раз-

бърква и се нагрява при температурата на кипене 8 часа, след което се разбърква една нощ при стайна температура, а след това се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 18 часа. Сместа се обработва с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Разтворителят на отделения органичен слой се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с диетилетер, след което се суши. Добив: 0.9 g от съединение 4 (33%).

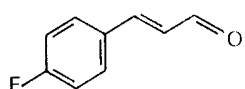
Пример В1.e

Получаване на съединение 5

08.07.03
58



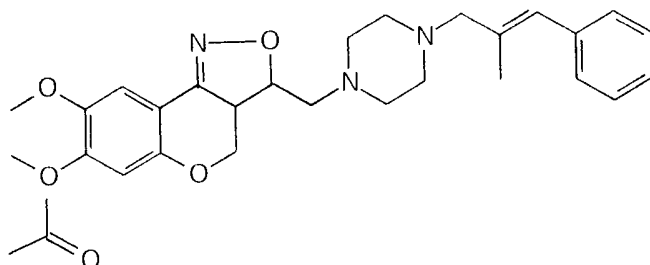
Смес от междинно съединение 10 (получено съгласно A1.i) (0.0029 mol),



(0.0058 mol), AcOH (0.48 g) и $(\text{AcO})_3\text{BHN}\text{a}$ (0.4 g) в 1,2-дихлороетан (20 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене една нощ. Сместа се обработва с вода и се екстрахира. Разтворителят на отделения органичен слой се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с диетилетер, след това се суши. Добив: 1.07 g от съединение 5 (82%).

Пример B1.f

Получаване на съединение 6



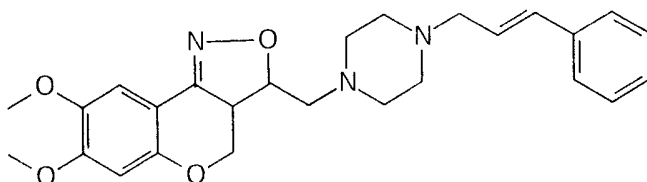
Смес от съединение 3 (получено съгласно пример B1) (0.00020 mol), ацетилхлорид (0.00024 mol) и Et_3N (0.00061 mol) в хлороформ (10 ml) се разбърква при стайна температура 2 часа. Добавя се вода и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (магнезиев сулфат, филтрува

09.07.03

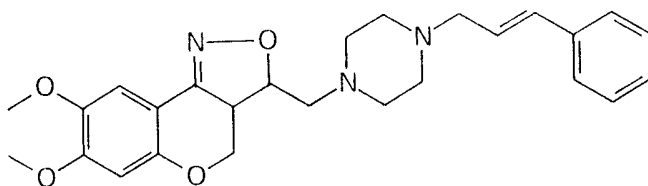
се и разтворителят се изпарява вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез СС-ТЛХ върху Chromatotron (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; след това 99/1). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.022 g от съединение 6.

Пример В1.г

Получаване на съединение 7



Получаване на съединение 8

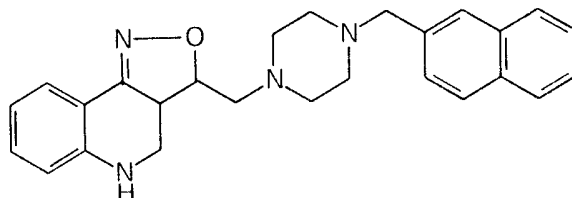


Съединение 2 (получено съгласно В1.б) (0.0022 mol) се отделя и се пречиства до оптичните си енантиомери чрез хирална колонна хроматография върху Chiralpak AD (елуент: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10). Двете фракции се събират и разтворителят им се изпарява. Добив: ± 1.5 g от фракция 1 (LCI чистота: $> 99.5\%$) и ± 1.5 g от фракция 2 (LCI чистота: $> 99.5\%$). Фракция 1 кристализира чрез обработване с хексан и разбъркване една нощ. Утайката се отфильтрува и се суши. Добив: 1.08 g от съединение 7 (консистентно мазно твърдо вещество). Фракция 2 кристализира чрез обработване с EtOAc и при разбъркване една нощ. Утайката се отфильтрува и се суши. Добив: 0.54 g от съединение 8 (консистентно мазно твърдо вещество).

09.07.03
-58-

Пример В2.а

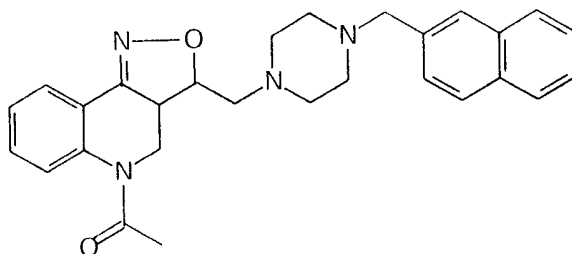
Получаване на съединение 9



Смес от междинно съединение 24 (получено съгласно А2.е) (0.0022 mol), 1-(2-нафталенилметил)-пиперазин (0.0044 mol) и калиев йодид (каталитично количество) в 1,4-диоксан (2.5 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене една нощ. Реакционната смес се промива с вода и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) и след това чрез ВЕТХ (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 96/4). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с ДИПЕ, отфильтрува се и се суши. Добив: 0.3 g от съединение 9 (30%).

Пример В2.б

Получаване на съединение 10

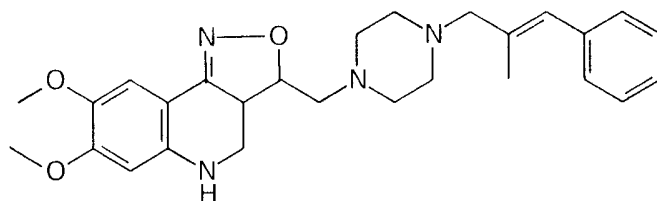


Реакцията протича под азотна атмосфера. Разтвор на съединение 9 (получено съгласно В2.а) (0.0012 mol) в ТХФ, сух, (3 ml) и 18-кроун-6 (каталитично количество) се добавя бавно към разтвор на NaNH , 60% (0.0018 mol) в ТХФ, сух, (2 ml). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 30 мину-

ти и се налива към нея ацетилхлорид (0.0013 mol), след което реакционната смес се разбърква 3 часа при стайна температура. Реакционната смес се обработва с воден амониев хлорид и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2), след това чрез BETX (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.26 g от съединение 10 (52%).

Пример В3.а

Получаване на съединение 11



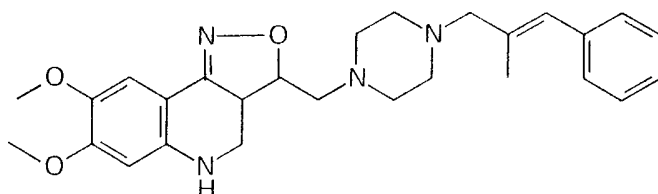
Смес от междинно съединение 31 (получено съгласно А3.г) (0.0045 mol), (Е)-(3-хлоро-2-метил-1-пропенил)-бензен (0.0037 mol) и калиев карбонат (0.0037 mol) в ДМФ, сух, (15 ml) се разбърква при 70°C в продължение на 2 часа. Сместа се промива с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства отново чрез BETX (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с ДИПЕ. Утайката

08.07.03

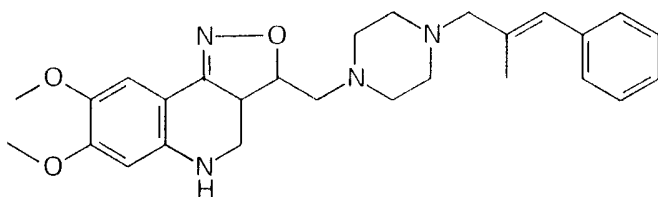
се отфилтрува и се суши. Добив: 0.34 g от съединение 11 (20%).

Пример В3.б

Получаване на съединение 12



Получаване на съединение 13



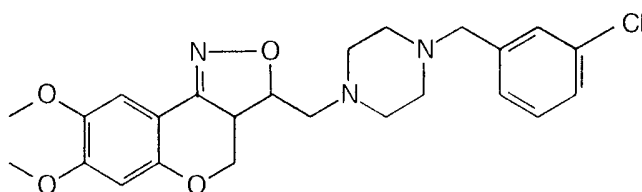
Съединение 11 (получено съгласно В3.а) (0.00605 mol) се пречиства чрез високоефективна течна хроматография (ВЕТХ) върху Chiralcel OJ (елуент: хексан/MeOH/EtOH 20/24/56). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: фракции А и В. Фракция А се пречиства чрез ВЕТХ върху RP BDS C18 (елуент: (0.5% NH₄OAc във H₂O/CH₃CN(90/10))/MeOH 70/30). Чистите фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният слой се екстрахира с метиленхлорид. Отделеният органичен слой се суши (магнезиев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в хексан и утайката се отфилтрува. Добив: 0.69 g от съединение 12. Фракция В се пречиства чрез ВЕТХ върху RP BDS C18 (елуент: (0.5% NH₄OAc във H₂O/CH₃CN(90/10))/MeOH 70/30). Чистите фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният слой се екстрахира с метиленхлорид.

08.07.03

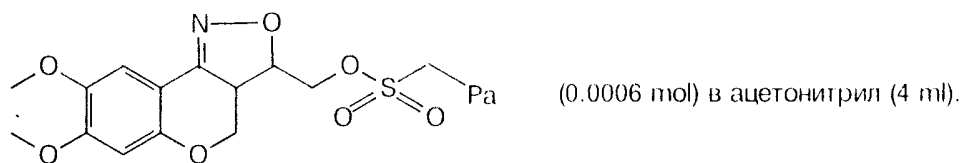
Отделеният органичен слой се суши (магнезиев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в хексан и утайката се отфилтрува. Добив: 0.67 g от съединение 13.

Пример 4

Получаване на съединение 14



Реакцията протича в твърда фаза, като се използва синтезатор Quest 210 (Argonaut Technologies, San Carlos, USA). N,N-диизопропилетиламин (0.0036 mol) се добавя към суспензия на



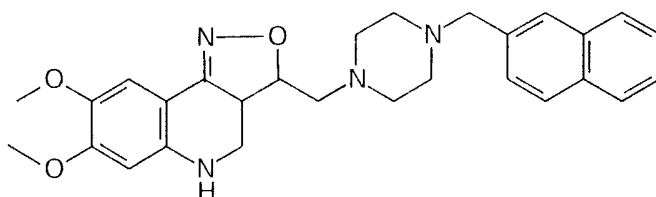
Добавя се 1-(2-хлорофенилметил)пиперазин (0.0012 mol) и получената реакционна смес се разбърква 20 часа при 80°C. След това, всеки реакционен съд се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ. Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.102 g от съединение 14.

Пример B5.a

Получаване на съединение 15

08.07.03

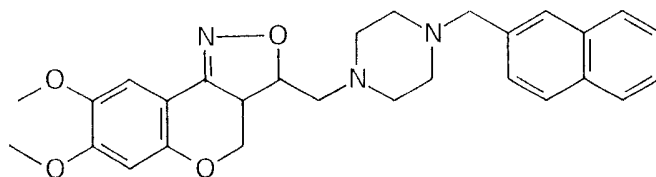
62



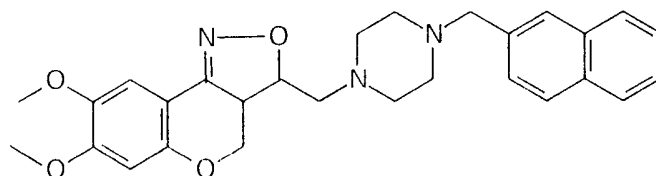
Смес от междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.0036 mol), 2-(бромометил)нафталин (0.0055 mol) и калиев карбонат (0.0055 mol) в МІК (15 ml) се разбърква ± 24 часа при 100°C . Суровата реакционна смес се промива с вода и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ върху силикагел (2 х) ((I) елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; (II) елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.2 g от съединение 15 (11%).

Пример B5.b

Получаване на съединение 16



Получаване на съединение 17

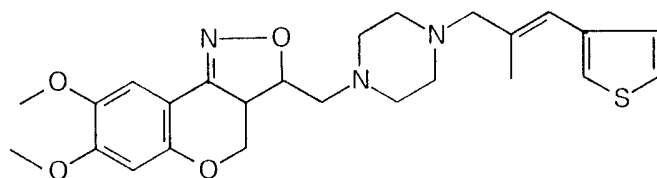


09.07.03
63

върху Chiralpak AD 1000 Å 20 µm DIACEL (елуент: хексан/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ градиентен 30/70 до 0/100). Двете чисти фракции се събират и разтворителите им се изпаряват. Остатъкът се разтваря в метанол и се превръща в хидрохлоридната сол (1:2). Утайката се отфилтрува и се суши. Добив: 2.08 g от съединение 16 (36%) и 2.19 g от съединение 17 (38%).

Пример B6

Получаване на съединение 18



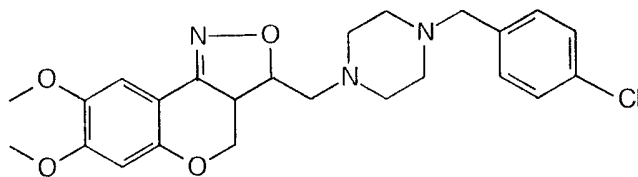
Смес от междинно съединение 7 (получено съгласно A1.g) (0.0045 mol), 2-метил-3-(3-тиенил)-2-пропенал (0.00675 mol) и НОАс (2 капки) в 1,2-дихлороетан (30 ml) се разбърква една нощ при стайна температура. Добавя се наситен воден разтвор на амониев хлорид и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (MgSO_4), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез флаш колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 /($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 97/3) и след това чрез BETX (елуент: CH_2Cl_2 /($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 99/1 до 98/2). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.965 g от съединение 18 (46%; съдържащо само 3% от (Z) изомера).

Пример B7

Получаване на съединение 19

08.07.03

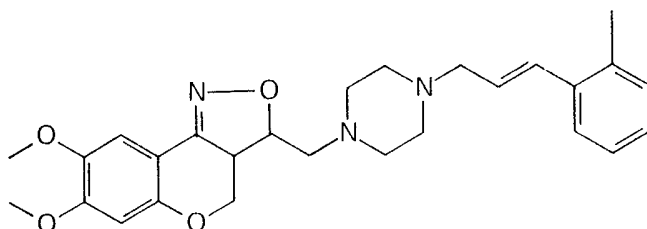
64-



Смес от междинно съединение 10 (получено съгласно A1.) (0.003 mol), 4-хлоробензалдехид (0.0045 mol) и $(\text{AcO})_3\text{BHN}\text{a}$ (0.0045 mol) в 1,2-дихлороетан (30 ml) се разбърква една нощ при стайна температура. Добавя се наситен воден разтвор на амониев хлорид и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (MgSO_4), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/-(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се утаява от ДИПЕ. Добив: 1.180 g от съединение 19 (57%).

ПримерB8

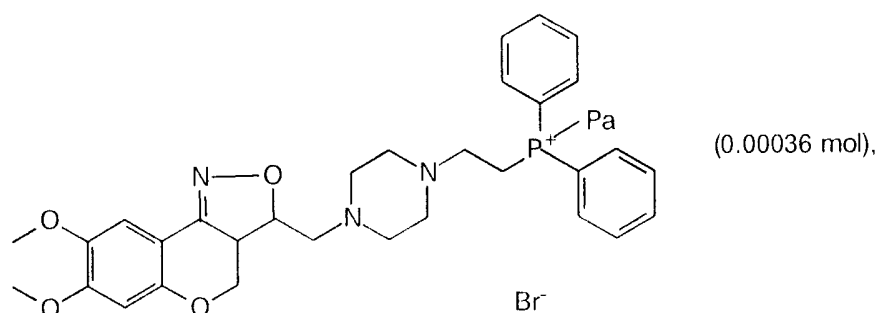
Получаване на съединение 20



09.07.03

65

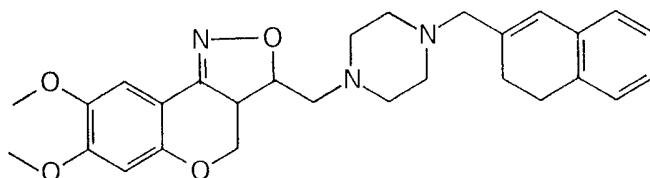
Смес от



2-метилбензалдехид (0.00108 mol) и NaOCH₃, 30% в CH₃OH (0.00108 mol) в CH₃OH, сух, (8 ml) се разбъркват 16 часа при 65°C (реакцията протича в твърда фаза, като се използва синтезатор Quest 210 (Argonaut Technologies, San Carlos, САЩ)). Смесите се филтруват и филтратът се пречиства чрез ВЕТХ (елуент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.032 g от съединение 20.

Пример В9

Получаване на съединение 21



cis

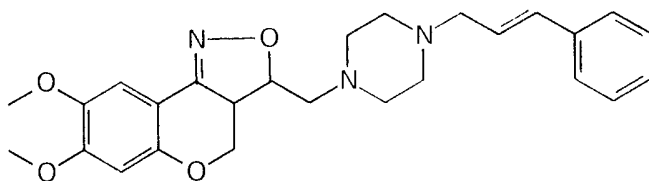
Реакция под азотна атмосфера. Разтвор на LiAlH₄, 1 M/ТХФ (0.8 ml) се разбърква при -20°C. Добавя се AlCl₃ (0.0009 mol) в една порция. Полученият разтвор се разбърква 10 минути при -20°C. Накапва се разтвор на междинно съединение 12 (получено съгласно А1.1) (0.0008 mol) в ТХФ, сух, (5 ml) и полу-

09.07.03

чената реакционна смес се разбърква 1 час при -20°C . След това се добавя внимателно наситен воден разтвор на NH_4Cl . Реакционната смес се промива с вода, екстрахира се с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с етер. Остатъкът (0.13 g) се пречиства чрез CC-TCX Chromatotron (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.09 g от съединение 21 (30%).

Пример В10

Получаване на съединение 22



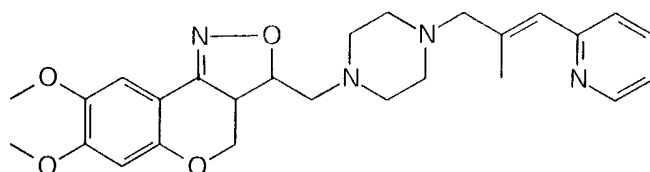
Реакция под азотен поток. Смес от междинно съединение 13 (получено съгласно A1.m) (0.001 mol) в CH_3OH , сух, (20 ml) се разбърква при стайна температура. Добавя се NaOCH_3 , 30% в CH_3OH (0.002 mol). Добавя се 5-инданкарбоксалдехид (0.002 mol) и получената реакционна смес се разбърква 16 часа при температурата на кипене. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура. Добавя се 20%-тен NH_4Cl и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се промива с вода, със солна луга, суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона и чрез CC-TCX Chromatotron (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Фракциите на продукта се събират и разтвори-

09.07.03

телят се изпарява. Добив: 0.035 g от съединение 22 (7.2%, светлокафяво твърдо вещество).

Пример B11

Получаване на съединение 23

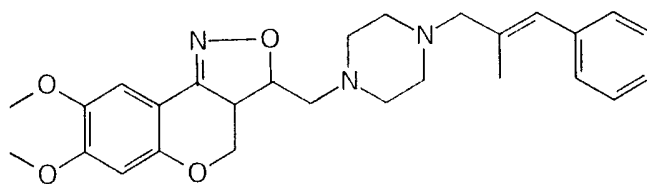


Смес от междинно съединение 15 (получено съгласно A1.0) (0.00136 mol), 2-(триметилстанил)пиридин (0.0027 mol) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00013 mol) в толуен (20 ml) се загрява до 100°C. тайна температура. Реакционната смес се разбърква 16 часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Добавя се вода и тази смес се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се събира, промива се с вода и със солна луга, суши се (натриев сулфат) и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Чистата фракция се събира и разтворителят се изпарява. Полученият остатък се пречиства чрез СС-ТСХ върху Chromatotron (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.0445 g от съединение 23 (7%, светлокафяво твърдо вещество).

Пример B12

Получаване на съединение 24

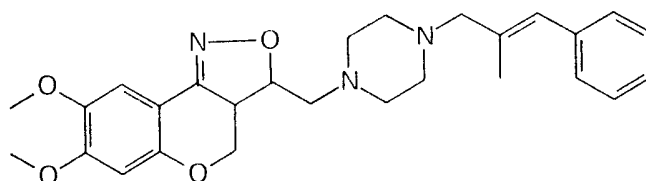
08-07-03



Реакция под азотна атмосфера. $n\text{-BuLi}$, 2.5 M/хексани (0.0062 mol) се налива към разтвор на (p-флуоробензил)-трифенилфосфониев хлорид (0.0062 mol) в ТХФ (20 ml). Сместа се разбърква 15 минути. Налива се разтвор на междинно съединение 11 (получено съгласно А1.к) (0.00514 mol) в ТХФ (20 ml). Реакционната смес се разбърква 16 часа при 50°C. Добавя се вода и сместа се екстрира с Et_2O . Отделеният органичен слой се суши (магнезиев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3), след това чрез ВЕТХ (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1), за да се разделят (E)/(Z) изомерите. Двете фракционни групи на продукта се събират и разтворителят им се изпарява. Добив: 0.651 g от съединение 24 (26%, (E)).

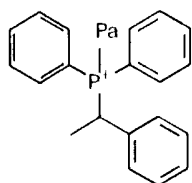
Пример В13

Получаване на съединение 25



08.07.03

Смола

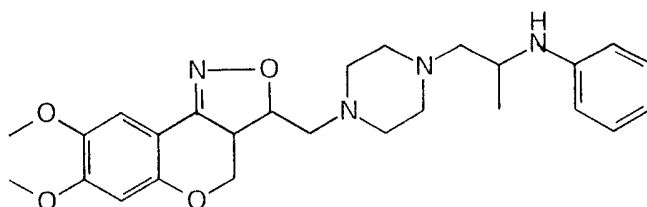


(0.0016 mol; 1.5 mmol/g) се

суспендира в ТХФ. Добавя се 1.6 М BuLi (0.0015 mol) и сместа се разбърква 15 минути. Сместа се филтрува и филтърният остатък (смола) се промива с безводен ТХФ (3 x). Смолата се суспендира в ТХФ (5 ml). Добавя се междинно съединение 19 (получено съгласно A1.s) (0.0004 mol) и реакционната смес се разбърква една нощ при 100°C. Сместа се охлажда, филтрува се и филтратът се изпарява вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез препаратив-на ВЕТХ хроматография (елуент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.168 g от съединение 25.

Пример В14

Получаване на съединение 26



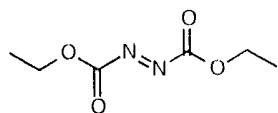
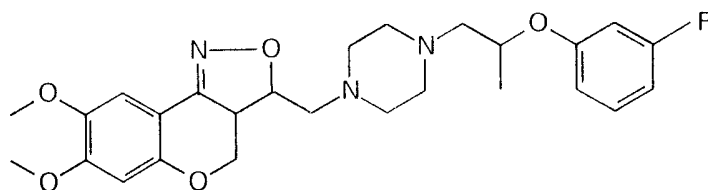
Смес от междинно съединение 16 (получено съгласно A1.p) (0.0025 mol), бензенамин (0.0028 mol) и NaBH₄ (0.0028 mol) в HOAc (50 ml) се разбърква 2 часа при стайна температура. Добавя се воден разтвор на NH₄OH. Тази смес се екстрахира с CH₂Cl₂. Отделеният органичен слой се суши (магнезиев сул-

09.07.03

фат), филтрува се и разтворителят се изпарява вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1), след това чрез флаш колонна хроматография (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.181 g от съединение 26 (15%).

Пример B15

Получаване на съединение 27

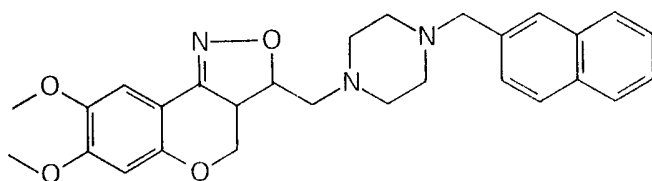


(0.0018 mol) се накапват към разтвор на междинно съединение 17 (получено съгласно A1.q) (0.0012 mol), 3-флуорофенол (0.0018 mol) и PPh_3 , (0.0024 mol) в ТХФ, сух, (10 ml), под азотна атмосфера. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Сместа се филтрува, промива се с CH_2Cl_2 и с CH_3OH и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2/1 и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4) и чрез флаш колонна хроматография върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Добив: 0.29 g от съединение 27 (50%).

09.07.03

Пример В16

Получаване на съединение 28

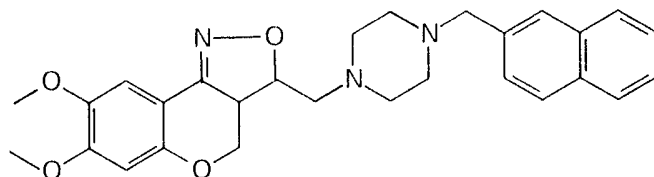


Добавя се NaClO (4%) (0.005 mol) към разтвор на междинно съединение 35 (получено съгласно A4.d)(0.002 mol) в CH₂Cl₂ (10 ml). Реакционната смес се разбърква 4 часа при стайна температура. Добавя се Et₃N (0.004 mol) и реакционната смес се разбърква 24 часа при стайна температура. Органичният слой се отделя, промива се с натриев сулфит (10%), суши се (натриев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: EtOAc и CH₂Cl₂/-CH₃OH 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се поема от диетилетер, след което се филтрува през дикалит и филтратът се изпарява. Остатъкът се разтваря в диетилетер и се превръща в сол на хлороводородната киселина (1:2). Утайката се отфилтрува, промива се с 2-пропанон и диетилетер и се суши. Добив: 0.15 g от съединение 28 (15 %).

Пример В17

Получаване на съединение 29

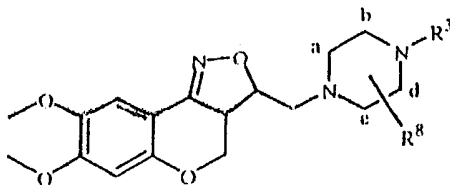
09.07.03



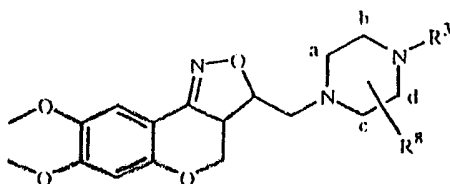
Смес от междинно съединение 37 (получено съгласно А5.г) (0.006 mol) и 2-(бромометил)нафталин (0.003 mol) в диоксан (40 ml) се разбърква при 100°C 6 часа и след това една нощ при стайна температура. Реакционната смес се обработва с 10%-ен воден разтвор на калиев карбонат, след което се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5 и 90/10 и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Полученият остатък (1.49 g) се обработва с диетилетер и се суши. Добив: 0.8 g от съединение 29 (53%).

В следващите таблици (Таблици 1-5) са дадени редица съединения, които се получават съгласно някои от примерите по-горе. Всички съединения са изследвани за фармакологична активност.

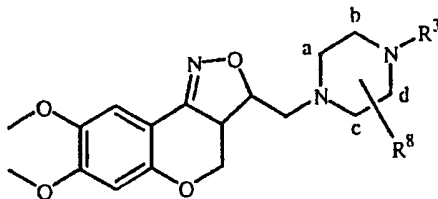
Таблица 1:



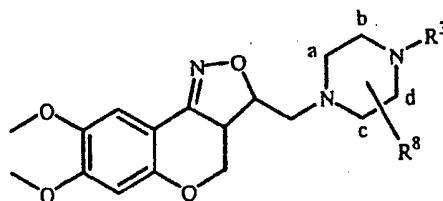
съед. №	пример №	R ^a				R ^b	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
31	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
79	B4	H	H	H	H		
85	B4	H	H	H	H		
89	B4	H	H	H	H		
80	B4	H	H	H	H		
14	B4	H	H	H	H		
86	B7	H	H	H	H		cis
19	B7	H	H	H	H		(B-cis)
84	B4	H	H	H	H		
90	B4	H	H	H	H		
91	B4	H	H	H	H		
285	B4	H	H	H	H		B-cis



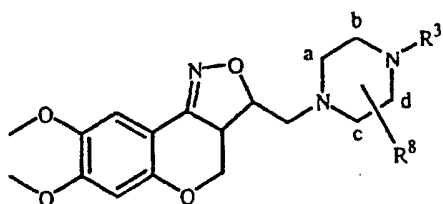
сѣд. №	пример №	R ⁸				R ⁸	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
286	B4	H	H	H	H		B-cis HCl (1:2) Hydrate (1:1) B-cis
287	B4	H	H	H	H		
81	B4	H	H	H	H		
83	B4	H	H	H	H		
94	B4	H	H	H	H		
87	B4	H	H	H	H		
88	B4	H	H	H	H		
82	B4	H	H	H	H		
99	B4	H	H	H	H		
93	B4	H	H	H	H		
97	B4	H	H	H	H		
98	B4	H	H	H	H		



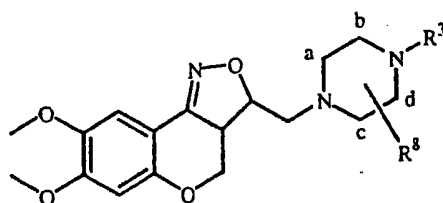
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
57	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
95	B4	H	H	H	H		
96	B4	H	H	H	H		
288	B4	H	H	H	H		cis
289	B4	H	H	H	H		cis
290	B4	H	H	H	H		cis
291	B5b	H	H	H	H		cis
128	B5b	H	H	H	H		cis
292	B5b	H	H	H	H		cis
149	B5b	H	H	H	H		cis
293	B5b	H	H	H	H		cis



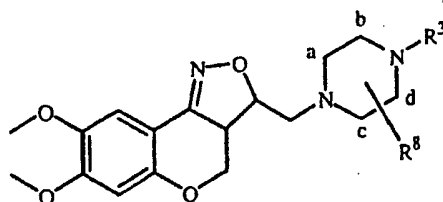
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
294	B5b	H	H	H	H		cis
295	B5b	H	H	H	H		cis
296	B5b	H	H	H	H		cis
141	B5b	H	H	H	H		cis
138	B5b	H	H	H	H		cis
297	B5b	H	H	H	H		cis
298	B5b	H	H	H	H		cis
299	B5b	H	H	H	H		cis
300	B5b	H	H	H	H		cis
15	B5b	H	H	H	H		cis
34	B5b	H	H	H	H		[3α(R),3a α]; HCl(1:2).H ₂ O(1:2)
36	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
16	B5b	H	H	H	H		[A-[3α,3a α]]; HCl(1:2)
17	B5b	H	H	H	H		[B-[3α,3a α]]; HCl(1:2)



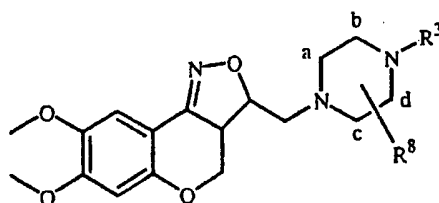
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
131	B5b	H	CH ₃	H	CH ₃		[3α(R*,S*),3a α]
132	B5b	CH ₃	H	H	CH ₃		[3α(R*,S*),3a α]; H ₂ O(1:1)
133	B5b	H	CH ₃	H	H		[3α,3a α]
92	B4	H	H	H	H		
52	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
75	B5a	H	H	H	H		cis
62	B5b	H	H	H	H		cis
71	B5b	H	H	H	H		cis
117	B5b	H	H	H	H		cis
72	B5b	H	H	H	H		cis
74	B1a/B1b	H	H	H	H		cis



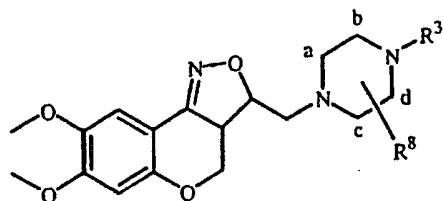
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
135	B5b	H	H	H	H		cis
76	B5b	H	H	H	H		cis
136	B5b	H	H	H	H		cis
301	B5b	H	H	H	H		cis
302	B5b	H	H	H	H		A-cis
77	B5a	H	H	H	H		cis
303	B5b	H	H	H	H		B-cis
304	B5b	H	H	H	H		B-cis
305	B5b	H	H	H	H		B-cis
140	B5b	H	H	H	H		cis



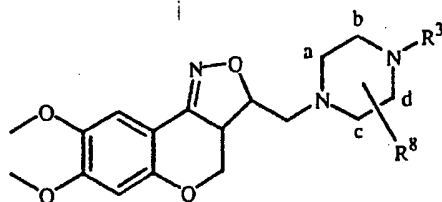
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
193	B5b	H	H	H	H		cis
206	B5b	H	H	H	H		cis
123	B5b	H	H	H	H		cis
51	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
306	B5b	H	H	H	H		cis
37	B5b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2) H ₂ O(1:3)
54	B5b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
49	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
204	B5b	H	H	H	H		cis
45	B1a/B1b	H	H	H	H		
61	B1a/B1b	H	H	H	H		cis



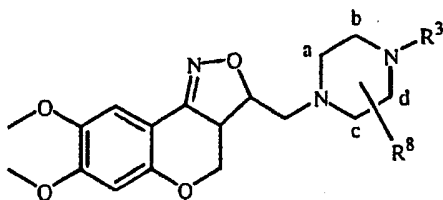
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
59	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2) .H ₂ O(1:2)
58	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
4	B1d/B1e	H	H	H	H		(B-cis)
33	B5b	H	H	H	H		cis
47	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
50	B5b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
53	B5b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
32	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
191	B5b	H	H	H	H		cis
56	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
48	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
67	B5b	H	H	H	H		cis



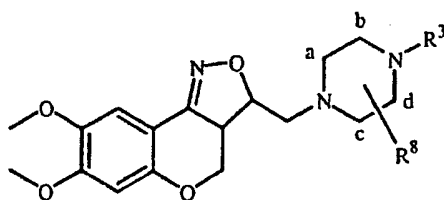
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
73	B5b	H	H	H	H		cis
78	B5b	H	H	H	H		cis
68	B5b	H	H	H	H		cis
27	B15	H	H	H	H		cis
147	B15	H	H	H	H		
142	B	H	H	H	H		
35	B5b	H	H	H	H		[3α(S),3a α]
307	B5b	H	H	H	H		cis
308	B5b	H	H	H	H		cis
66	B5a	H	H	H	H		cis



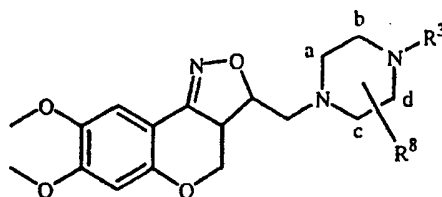
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
26	B14	H	H	H	H		[3α,3a α]
309	B14	H	H	H	H		B-cis
310	B14	H	H	H	H		B-cis
311	B14	H	H	H	H		B-cis
312	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
2	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
7	B1g	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
8	B1g	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
1	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]; HCl(1:2) .H ₂ O(1:1)
30	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a β]
46	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]; HCl(1:2)



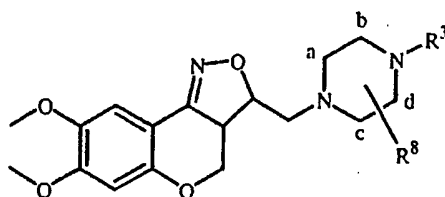
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	Физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
116	B8	H	H	H	H		cis
64	B10	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
41	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
38	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
39	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
102	B8	H	H	H	H		cis
44	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
42	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
189	B13B	H	H	H	H		cis
43	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
313	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]



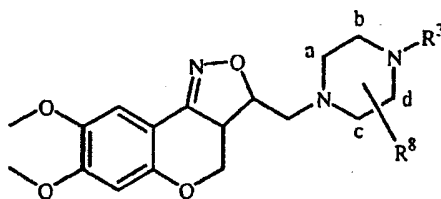
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
5	B1d/B1e	H	H	H	H		[B-[3α(E),3α α]]
100	B8	H	H	H	H		cis
108	B8	H	H	H	H		cis
113	B8	H	H	H	H		cis
105	B8	H	H	H	H		cis
106	B8	H	H	H	H		cis
107	B8	H	H	H	H		cis
111	B8	H	H	H	H		cis
101	B8	H	H	H	H		cis
103	B8	H	H	H	H		cis
112	B8	H	H	H	H		cis

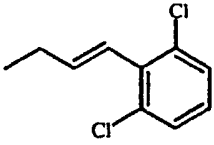
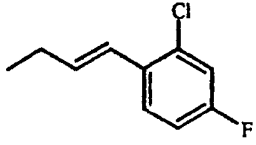
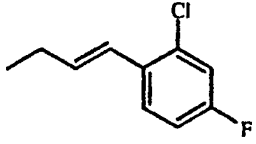
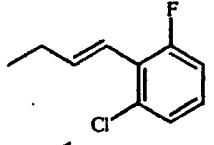
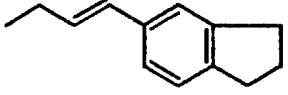
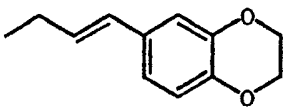
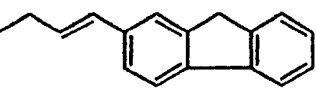
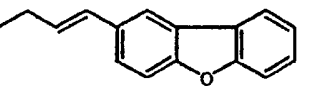
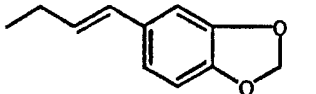
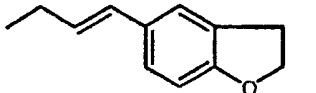


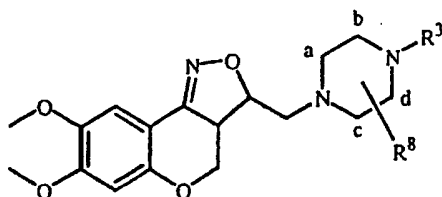
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	Физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
104	B8	H	H	H	H		cis
182	B13	H	H	H	H		cis
109	B8	H	H	H	H		cis
180	B13	H	H	H	H		cis
20	B8	H	H	H	H		cis
110	B8	H	H	H	H		cis
114	B8	H	H	H	H		cis
175	B13	H	H	H	H		cis
176	B13	H	H	H	H		cis
115	B8	H	H	H	H		cis



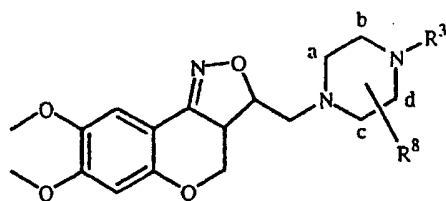
соед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
177	B13	H	H	H	H		cis
184	B13	H	H	H	H		(B)
172	B13	H	H	H	H		(A)
185	B13	H	H	H	H		(B)
173	B13	H	H	H	H		(A)
186	B13	H	H	H	H		(B)
167	B13	H	H	H	H		cis
170	B13	H	H	H	H		cis
171	B13	H	H	H	H		cis



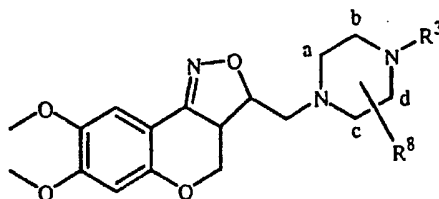
сѣд. №	примѣр №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
168	B13	H	H	H	H		cis
174	B13	H	H	H	H		(A)
187	B13	H	H	H	H		(B)
169	B13	H	H	H	H		cis
22	B10	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
118	B7	H	H	H	H		cis
119	B7	H	H	H	H		cis
120	B6	H	H	H	H		cis
124	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
125	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]



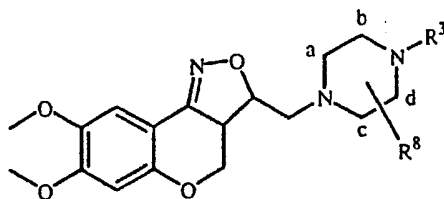
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
179	B13	H	H	H	H		cis
159	B8	H	H	H	H		cis
314	B8	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
315	B8	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
160	B8	H	H	H	H		cis
161	B8	H	H	H	H		cis
158	B8	H	H	H	H		cis
163	B8	H	H	H	H		cis
164	B8	H	H	H	H		cis
165	B8	H	H	H	H		cis
181	B13	H	H	H	H		cis



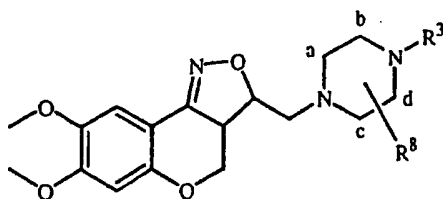
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
55	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α] ; HCl(1:2)
162	B8	H	H	H	H		cis
166	B8	H	H	H	H		cis
178	B13	H	H	H	H		(A)
188	B13	H	H	H	H		(B)
316	B13	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
60	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
70	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]] ; HCl(1:2) .H ₂ O(1:1)
69	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]



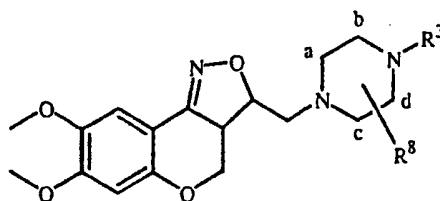
съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
126	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
129	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]; . (E)-2-бутендиоат (1:2)
134	B5a	CH ₃	H	H	CH ₃		[3α(R*,S*)(E),3a α]
137	B5a	H	CH ₃	H	CH ₃		[3α(R*,S*)(E),3a α]
139	B1a/B1b	CH ₃	H	CH ₃	H		[3α(R*,S*)(E),3a α]
148	B1f	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
190	B13	H	H	H	H		
151	B13	H	H	H	H		(A)
183	B13	H	H	H	H		(B)
152	B13	H	H	H	H		cis



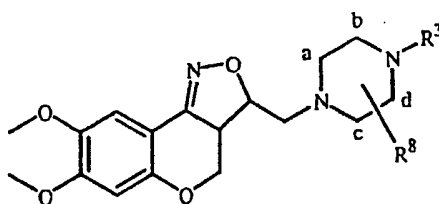
свед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
153	B13	H	H	H	H		cis
154	B13	H	H	H	H		cis
192	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
143	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
144	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
146	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
150	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
317	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3a α]]
155	B13	H	H	H	H		cis
156	B13	H	H	H	H		cis



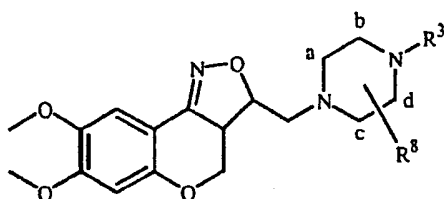
съед. №	пример №	R ^a				R ³	Физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
200	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
207	B12	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3a α]]
194	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
195	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
196	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
318	B12	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
24	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
201	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
197	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
198	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]



съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
199	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
202	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
203	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
157	B13	H	H	H	H		cis
65	B9	H	H	H	H		cis
21	B9	H	H	H	H		cis
25	B13	H	H	H	H		cis
205	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
319	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]

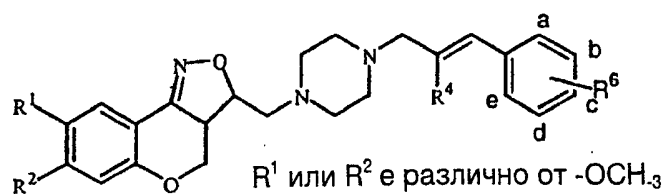


съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
320	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
321	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
322	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
323	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
130	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
18	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
324	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
325	B6	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
121	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
23	B11	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
208	B7	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
326	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]

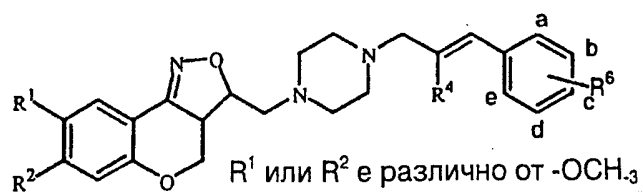


съед. №	пример №	R ⁸				R ³	физични данни и стереохимия
		a	b	c	d		
145	B6	H	H	H	H		cis
122	B6	H	H	H	H		cis
63	B5a	H	H	H	H		cis
40	B5a	H	H	H	H		cis
327	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
127	B9	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]

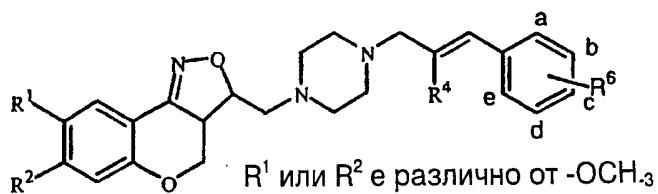
Таблица 2А:



съед. №	пример №	R^1	R^2	R^4	R^6	физични данни
209	B1a/B1b	H	H	H		cis, E
263	B1a/B1b	H	H	H	c-COOMe	[3 α (E), 3a α]
254	B1a/B1b	H	F	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
232	B1f	H	OH	H		[3 α (E), 3a α]
237	B1f	H	OH	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
217	B1a/B1b	H	OCH ₃	H		[3 α (E), 3a α]
229	B1g	H	OCH ₃	H		[A-[3 α (E), 3a α]]; .HCl(1:2)
230	B1g	H	OCH ₃	H		[B-[3 α (E), 3a α]]; .HCl(1:2)
328	B1g	H	OCH ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
239	B1f	H	OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
231	B1a/B1b	H	OCH ₂ OC ₂ H ₄ OCH ₃	H		[3 α (E), 3a α]
236	B1a/B1b	H	OCH ₂ OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
247	B1f	H	OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₄	CH ₃		[3 α (E), 3a α]; .HCl(1:2)
238	B1f	H	O(C=O)NHC ₂ H ₅	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
233	B1f	H	O(C=O)CH ₃	H		[3 α (E), 3a α]
240	B1f	H	O(C=O)CH ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
248	B1f	H	O(C=O)C ₂ H ₅	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
249	B1f	H	O(C=O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
250	B1f	H		CH ₃		[3 α (E), 3a α]
329	B1f	H	OC(=O)C(CH ₃) ₃	CH ₃		[3 α (E), 3a α]
251	B1f	H		CH ₃		[3 α (E), 3a α]
243	B1f	H		CH ₃		[3 α (E), 3a α]

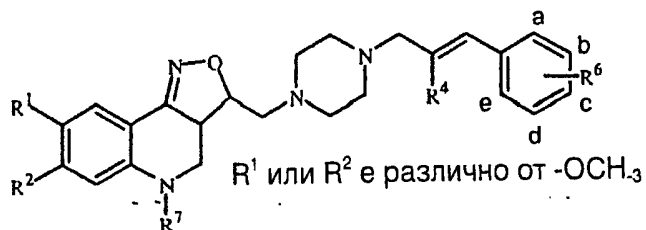


съед. №	пример №	R^1	R^2	R^4	R^6	физични данни
330	B1f	H		CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
242	B1f	H	$OC_2H_4N(CH_3)_2$	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
260	B1f	H	OSO_2H	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
211	B1a/B1b	Cl	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
246	B1a/B1b	Cl	OCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
212	B1a/B1b	Br	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
214	B1g	Br	H	H		$[A-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
215	B1g	Br	H	H		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
235	B1a/B1b	F	F	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
241	B1f	F	OCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
216	B1f	фенил	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
219	B1a/B1b	CH_3	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
244	B1f	F	SCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
331	B1f	OH	OH	CH_3		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$ HCl(1:2)
255	B1c	OH	OCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
257	B1f	$O(C=O)CH_3$	OCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
332	B1f	$OC_2H_4OC(=O)-CH_3$	OCH_3	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
333	B1f	$O(C=O)CH_3$	OCH_3	CH_3		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
213	B1a/B1b	OCH_3	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
3	B1c	OCH_3	OH	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
6	B1f	OCH_3	$O(C=O)CH_3$	CH_3		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
334	B1f	OCH_3	$O(C=O)CH_3$	CH_3	b-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
335	B1f	OCH_3	$O(C=O)CH_3$	CH_3	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
336	B1f	OCH_3	$O(C=O)CH_3$	H	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
337	B1f	OCH_3		CH_3	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$



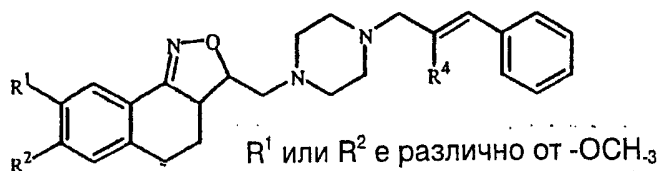
съед. №	пример №	R^1	R^2	R^4	R^6	физични данни
338	B1f	OCH_3		CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
339	B1f	OCH_3		CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
340	B1f	OCH_3	$OC(=O)NHC_2H_5$	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
341	B1f	OCH_3	$OC_2H_5N(CH_3)_2$	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
342	B1f	OCH_3	$OCH_2OC_2H_4OCH_3$	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
343	B1f	OCH_3	$OC(=O)OCH_3$	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
344	B1f	OCH_3	$OCH_2CH=CH_2$	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
345	B1f	OCH_3	OCH_2CH_2OH	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
346	B1f	OCH_3	OSO_2-CH_3	CH_3		[B-[3 α (E),3a α]]
348	B1f	OCH_3	H	CH_3		[3 α (E),3a α]]
349	B1f	OCH_3	phenyl	CH_3		[3 α (E),3a α]]
350	B1f	OCH_3	SCH_3	CH_3		[3 α (E),3a α]]
						трифлуороацетат (1:1)

Таблица 2В



съед. №	пример №	R ⁷	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	физични данни
210	B2a	H	H	H	H		[3α(E), 3a α]
234	B2a	H	H	H	CH ₃		[3α(E), 3a α]
256	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E), 3a α]
351	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[3α(E), 3a α]
352	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[A-[3α(E), 3a α]]
353	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[B-[3α(E), 3a α]]
354	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	c-F	[3α(E), 3a α]
258	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E), 3a α]
12	B3b	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[A-[3α(E), 3a α]]
253	B3b	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[B-[3α(E), 3a α]]
11	B3a	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E), 3a α]
223	B16	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E), 3a α]
261	B1f	H	H	OCH ₃	CH ₃		[3α(E), 3a α]
228	B2b	CH ₃	H	H	H		[3α(E), 3a α]
252	B3a	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E), 3a α]
259	B1a/B1b	бензил	H	OCH ₃	CH ₃		[3α(E), 3a α]
222	B16	C(=O)CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E), 3a α]
224	B2b	C(=O)CF ₃	H	H	H		[3α(E), 3a α]
225	B2b	C(=O)CH ₃	H	H	H		[3α(E), 3a α]
226	B2b		H	H	H		[3α(E), 3a α]
227	B2b		H	H	H		[3α(E), 3a α]

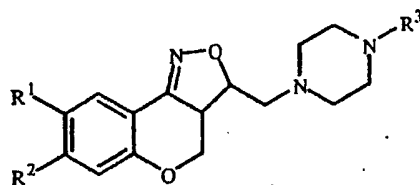
Таблица 2С:



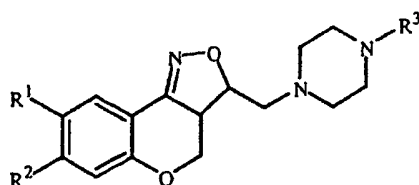
съед. №	пример №	R^1	R^2	R^4	физични данни
220	B16	H	OCH_3	H	$[3\alpha(E), 3a \alpha]$; .HCl(1:2)
218	B5a	H	H	H	$[3\alpha(E), 3a \alpha]$

5

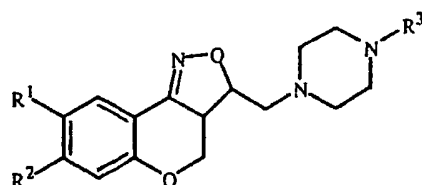
Таблица 3А:



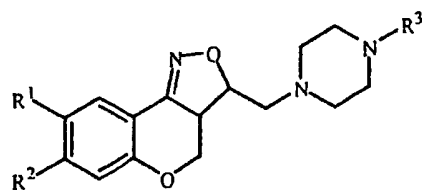
съед. №	пример №	R^1	R^2	R^3	физични данни
262	B1a/B1b	H	H		cis
264	B1a/B1b	H	H		cis
265	B1a/B1b	H	OCH_3		cis; HCl(1:2)
267	B1a/B1b	H			cis
268	B1f	H	OH		cis
269	B1f	H			cis
270	B1f	H			cis



съед. №	пример №	R¹	R²	R³	физични данни
271	B1f	H			[3α(E),3a α]
273	B1f	H	O(C=O)CH₃		cis
355	B1f	OCH₃	O(C=O)CH₃		B-cis
357	B1f	OCH₃	O(C=O)CH₃		[B-[3α(E),3a α]]
358	B1f	OCH₃	O(C=O)CH₃		[B-[3α(E),3a α]]
359	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]
360	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]
361	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]
362	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]
363	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]
364	B1f	OCH₃	OCH₃		[B-[3α(E),3a α]]



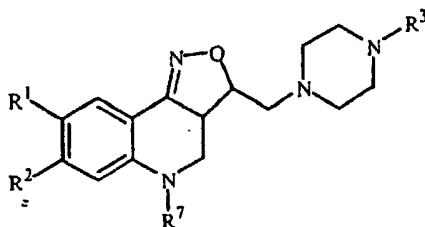
съед №	пример №	R ¹	R ²	R ³	физични данни
365	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
366	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
367	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
368	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
369	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
370	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
371	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
372	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]] HCl (1:2)
373	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
374	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]
375	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3a α]]



съед. №	пример №	R^1	R^2	R^3	физични данни
376	B1f	OCH_3	$\dot{O}CH_3$		[B-[3 α (E),3 α α]]
377	B1f	OCH_3	OCH_3		[B-[3 α (E),3 α α]]
378	B1f	OCH_3	OCH_3		[B-[3 α (E),3 α α]]

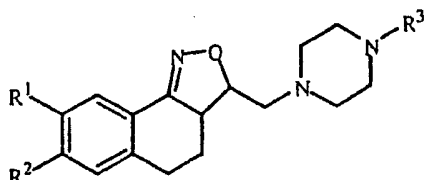
Таблица 3В:

Table 3B:



съед. №	пример №	R ⁷	R ¹	R ²	R ³	физични данни
275	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		cis
274	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		cis
379	B1f	H	OCH ₃	OCH ₃		[3α(E), 3a α]
380	B1f	H	OCH ₃	OCH ₃		[3α(E), 3a α]
272	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		cis
276	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		cis
381	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		cis
382	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		
9	B2a	H	H	H		cis
10	B2b	C(=O)CH ₃	H	H		cis
266	B2b	CH ₃	H	H		cis

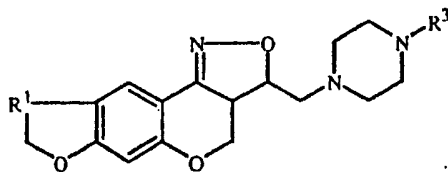
Таблица 3С:



съед. №	пример №	R ¹	R ²	R ³	физични данни
28	B16	H	OCH ₃		cis; HCl(1:2)

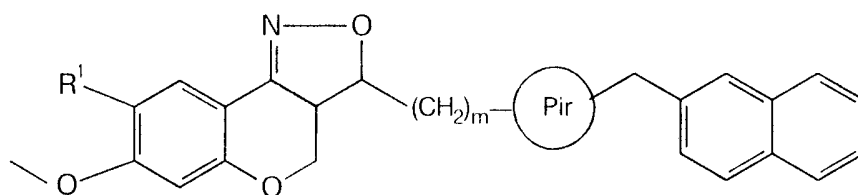
5

Таблица 4:



съед. №	пример №	R ¹	R ³	физични данни
277	B1a/B1b	O		cis; .HCl(1:2)
278	B1a/B1b	O		[3α(E),3a α]; .HCl(1:2)
279	B1a/B1b	CH ₂		[3α(E),3a α]

Таблица 5:



съед. №	пример №	R¹	m	Pir	физични данни
280	B1a/B1b	H	2		trans
29	B17	OCH₃	1		cis
281	B17	OCH₃	1		cis
282	B17	OCH₃	1		cis
283	B17	OCH₃	1		cis

С. Фармакологични примери

Пример С1: Опити за свързване с подтипове на α_2 -адренергичен рецептор и с 5-HT транспортер

Общи положения

Взаимодействието на съединенията с формула (I) с $h\alpha_2$ -рецептори и с $h5$ -HT-транспортери се преценява с опити за свързване с белязан лиганд (радиолиганд), проведени *in vitro*. Принципно, ниска концентрация на радиолиганд със силен свързващ афинитет към определен рецептор или транспортер се инкубира с проба от тъканен препарат, обогатен с опре-

делен рецептор или транспортер, или с препарат от клетки, експресиращи клонирани човешки рецептори в буферирана среда. Когато се достигне равновесие на свързване, радиоактивността на рецепторното свързване се отделя от несвързаната радиоактивност и се отчита свързващата активност на рецептора или на транспортера. Взаимодействието на опитните съединения с рецептора се преценява в опити с конкурентно свързване. Към сместа за инкубиране, съдържаща рецепторният или транспортерният препарат и радиолиганда, се добавят различни концентрации от опитното съединение. Опитното съединение инхибира свързването на радиолиганда, пропорционално на свързващия си афинитет и на концентрацията си. Радиолигандът, използван за $h\alpha_{2A}$, $h\alpha_{2B}$ и $h\alpha_{2C}$ рецепторното свързване е [3H]-раулволскин, а за $h5-HT$ транспортера е [3H]пароксетин.

Клетъчна култура и мембранен препарат

СНО клетки, устойчиво трансфектирани с човешка адренергична $-\alpha_{2A}-$, $-\alpha_{2B}-$ или $-\alpha_{2C}-$ рецепторна кДНК, се култивират в среда на Dulbecco, модифицирана по Eagle (DMEM)/хранителна смес на Ham F12 (в съотношение 1:1) (Gibco, Gent-Belgium), допълнена с 10% топлинно инактивиран телешки ембрионален серум (Life Technologies, Merelbeke-Belgium) и антибиотици (100 IU/ml пеницилин G, 100 $\mu g/ml$ стрептомицин сулфат, 110 $\mu g/ml$ пирогроздена киселина и 100 $\mu g/ml$ L-глутамин). Един ден преди събирането, клетки се стимулират с 5 mM натриев бутират. При 80-90% сливане, клетките се изстъргват във фосфатен буферен физиологичен разтвор без, Ca^{2+} и Mg^{2+} и се събират чрез центрофугиране при 1500 x g в продължение на 10 минути. Клетките се хомогенизират в Tris-HCl

50 mM, като се използва хомогенизатор Ultraturrax и се центрофугират 10 минути при 23,500 x g. Плътната утайка се измива веднъж чрез ресуспендиране и рехомогенизиране и крайната плътна утайка се ресуспендира в Tris-HCl, разделя се на аликвотни части от 1 ml и се съхранява при -70°C.

Опит за свързване с подтипове на α_2 -адренергичен рецептор

Мембрани се размразяват и се рехомогенизират в инкубационен буфер (глицилглицин 25 mM, pH 8.0). 2-10 μ g протеин се инкубират, в общ обем 500 μ l, с [3 H]раулволскин (NET-722) (New England Nuclear, САЩ) (1 nM крайна концентрация) с или без конкурент, в продължение на 60 минути при 25°C, следвано от бързо филтруване през GF/B филтър, като се използва колектор Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Филтрите се промиват продължително с ледено-студен промиващ буфер (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4). Свързаната с филтъра радиоактивност се определя чрез сцинтилационно броене в Topcount (Packard, Meriden, CT) и резултатите се изразяват като импулса за минута (cpm). Неспецифичното свързване се определя в присъствието на 1 μ M оксиметазолин за α_{2A} - и за α_{2B} - рецептори и на 1 μ M спироксатрин за α_{2C} рецептори.

Опит за свързване с 5-HT транспортер

Човешки тромбоцитни мембрани (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, САЩ) се размразяват и се разреждат в буфер (Tris-HCl 50 mM, 120 mM NaCl и 5 mM KCl) и бързо (max 3 s) се хомогенизират с хомогенизатор Ultraturrax. 50-100 μ g протеин се инкубират, в общ обем 250 μ l, с [3 H]пароксетин (NET-869) (New England Nuclear, САЩ) (0.5 nM крайна концентрация) с или без конкурент, в продължение на

60 минути при 25°C. Инкубирането се спира чрез бързо филтруване на инкубационната смес през GF/B филтри, предварително омокрени с 0.1% полиетиленамин, като се използва колектор Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Филтрите се промиват продължително с ледено-студен буфер и радиоактивността на филтрите се определя чрез точно сцинтиляционно броене в Topcount (Packard, Meriden, CT), като резултатите се изразяват като cpm. Използва се имипрамин (с крайна концентрация 1 μ M) за определяне на неспецифичното свързване.

Анализ на данните и резултати

Данните от изследванията в присъствието на съединение се изчисляват като процент от общото измерено свързване за опитно съединение. Автоматично се получават криви на инхибиране, графично представен процент на общо свързване по отношение на логаритмичната стойност на концентрацията на опитното съединение и се построяват по точки сигмоидални криви на инхибиране, като се използва нелинейна регресия. pIC_{50} стойностите за опитните съединения се получават от отделните криви.

Всички съединения с формула (I) показват инхибиране поне при $h\alpha_{2A}$ място (но, често и при $h\alpha_{2B}$ и $h\alpha_{2C}$ местата) и същевременно при мястото на 5-HT транспортера инхибирането е над 50% (pIC_{50}) при опитна концентрация в границите между 10^{-6} M и 10^{-9} M, като методът е зависим от концентрацията. За избран брой съединения, покриващи по-голяма част от различните изпълнения в обхвата на формула (I), резултатите от изследванията *in vitro*, са дадени в Таблица 6.

Таблица 6: Някои резултати от опитите *in vitro* (стойности за plC_{50}). n.d. = неопределени.

съедин. №	$h\alpha_{2A}$	$h\alpha_{2B}$	$h\alpha_{2C}$	5НТТ
1	8.20	8.49	8.96	8.29
3	8.63	8.59	8.73	7.79
8	8.34	8.14	7.92	7.75
9	7.99	8.33	6.97	8.80
14	6.37	6.19	6.58	6.44
15	7.90	7.84	7.94	7.77
16	8.27	8.21	8.17	8.43
21	8.79	7.73	8.98	8.92
24	7.86	8.41	8.54	8.26
26	6.28	6.99	6.61	6.17
27	8.39	8.22	8.81	7.74
28	8.11	7.74	7.15	8.36
29	6.33	6.66	6.72	8.26
31	6.10	6.20	6.00	6.30
32	7.90	7.84	7.94	7.77
41	7.80	8.30	7.90	8.50
43	6.99	7.19	6.86	7.80
45	7.24	7.15	7.36	7.16
47	6.18	6.35	6.07	7.30
48	7.88	8.24	8.36	6.90
54	7.72	7.42	7.44	7.38
65	7.88	7.74	8.29	8.29
72	7.33	6.75	7.18	8.16

08.07.03
11

76	7.14	7.05	7.60	8.80
79	6.00	6.00	6.00	6.00
81	6.00	6.00	6.00	6.84
90	6.71	6.00	7.04	6.52
97	6.00	6.00	6.00	6.45
110	7.16	6.95	7.46	7.52
125	7.25	6.85	7.46	7.87
127	6.85	6.91	7.59	7.20
129	7.91	8.01	8.17	8.55
143	7.11	7.60	7.63	7.62
154	7.27	7.39	7.06	7.05
157	7.87	7.28	7.13	7.48
181	6.55	6.11	6.49	7.63
185	6.84	7.11	7.53	7.90
195	8.34	8.80	8.68	8.70
196	7.84	8.44	8.09	8.41
199	8.92	9.00	8.78	7.89
201	8.36	8.49	8.34	8.12
217	8.78	8.21	7.85	7.27
218	6.74	6.88	5.90	6.34
220	8.12	7.85	7.36	7.18
224	6.96	7.66	7.13	7.31
226	6.85	7.09	6.96	8.08
233	8.33	8.20	7.94	7.36
234	8.57	8.88	8.41	7.71
237	9.11	8.90	8.93	7.94
238	8.56	8.62	8.59	8.07
239	9.31	8.62	9.54	7.85
241	7.78	8.13	8.20	7.01

09.07.03
12

242	9.49	9.44	8.97	7.95
243	8.27	7.77	8.29	6.75
244	8.42	8.13	8.87	6.90
246	7.55	7.90	7.86	7.50
250	8.40	8.17	8.48	7.09
251	8.43	8.31	8.26	6.89
253	8.24	7.94	7.98	6.60
257	7.52	8.37	8.65	7.46
260	8.61	8.21	8.59	7.22
265	8.46	7.68	7.56	7.83
266	7.84	7.80	7.45	8.88
267	8.49	7.90	8.55	8.30
268	9.00	8.26	8.05	8.24
271	8.41	7.86	7.37	8.53
272	6.50	7.57	6.87	8.32
273	8.11	7.68	7.51	7.88
277	8.61	8.10	7.77	6.97
278	8.49	8.14	8.16	6.61
279	8.45	8.03	8.24	7.45
280	7.04	6.35	6.42	8.09
281	7.05	7.19	7.31	7.25
282	7.66	7.26	7.64	8.06
283	7.00	7.33	7.13	8.89
285	6.22	6.24	6.44	6.59
291	6.07	6.00	6.00	6.00
296	6.12	6.39	6.14	6.06
300	6.46	6.03	6.20	6.14
304	7.71	7.23	7.19	7.41
309	7.30	n.d.	7.23	6.41

09.07.03

310	6.67	n.d.	7.19	6.06
312	8.08	n.d.	8.20	7.62
314	7.95	8.16	8.19	8.06
316	7.98	6.76	6.92	6.39
320	8.23	7.70	8.17	7.49
323	8.21	n.d.	8.02	7.82
329	7.70	7.56	7.74	7.48
332	8.35	n.d.	9.22	7.23
333	8.32	8.42	8.33	7.52
334	8.57	n.d.	8.64	7.58
337	7.68	n.d.	7.88	7.88
340	9.00	n.d.	8.42	7.64
341	8.44	n.d.	8.91	8.66
342	8.07	n.d.	9.79	7.76
343	8.63	n.d.	8.91	7.43
344	8.45	n.d.	8.68	8.00
346	8.65	n.d.	8.91	8.37
348	8.92	n.d.	8.88	7.75
350	8.39	n.d.	8.68	7.69
351	7.95	8.16	8.19	8.06
355	8.29	n.d.	8.15	7.87
358	8.83	n.d.	8.49	7.43
359	8.10	n.d.	8.46	7.35
361	7.90	n.d.	8.51	8.38
366	7.89	n.d.	8.48	7.94
379	7.56	7.71	7.39	7.46
380	7.78	8.35	7.99	7.63

Пример С2: Опит *in vivo* за преценяване на α_2 -адреноцепторен антагонизъм и на инхибиращо действие по отношение обратното поемане на серотонин от (5-HT)

А. Медетомидинов тест

Записват се началото и краят на загуба на дясна ориентация, предизвикана от медетомидин (0.10mg/kg, i.v.) у мъжки плъхове Wiga (200-250 g), гладували една нощ. Степента на загуба на дясна ориентация се отчита по скалата: 0 = нормално поведение, 1 = слаба атаксия, 2 = ясно изразена атаксия, 3 = загуба на дясна ориентация за период от време < 5 минути, 4 = загуба на дясна ориентация за период от време > 5 минути. При стандартни условия, се прилага опитно съединение или разтворител (s.c. или p.o.) 1 час преди прилагането на медетомидина. Критерий за предизвикан от лекарство антагонизъм: (1) антагонизъм към загуба на дясна ориентация: продължителност = 0 мин. (1.4% фалшиви положителни контроли; n = 74) (2) регрес на атаксия: резултат < 2 (0% фалшиви положителни резултати). Критерий за предизвикано от лекарство потенциране: загуба на рефлекс за дясна ориентация за период по-дълъг от 120 минути (0% фалшиви позитивни резултати). Централно действащи антагонисти на α_2 -адреноцептор или поведенчески стимулатори, антагонизиращи загубата на дясна ориентация; успокоителни съединения могат доведат до удължаване.

Направени са следните наблюдения: начало на загуба на дясна ориентация (минути), край на загуба на дясна ориентация (минути) и интензивност (степен) на загуба на дясна ориентация (резултат 0-4). Наблюденията се провеждат на 1-вия час след субкутанно (s.c.) (разтвори) или p.o. (перорално)

(суспензии) приложение, съответно. Началната доза е 10 mg/kg (Справки: Berger, U.V., Grzanna, R., Molliver, M.E., Exp. Neurol. 103, 111-115 (1989); Fuller, R.W., Perry, K.W., Molloy, B.B., Eur. J. Pharmacol. 33, 119-124 (1975) и Lassen, B.J., Psychopharmacol. 57, 151-153 (1978)).

В. рСА-тест

Използват се мъжки плъхове Wiga (телесно тегло: 200 ± 20 g). Един час след прилагане на опитно съединение или разтворител, се инжектира подкожно разтвор на рСА (5 mg/kg; 10 ml/kg). Четиридесет и пет минути след инжектирането на рСА се отчита броя на потрепванията (леки спазми) на главата (HTW) и се отчита възбуждането (EXC) за три последователни интервала от по 5 минути (започва се 45, 50 и 55 минути след прилагането на рСА). Резултатите се дават от опитен наблюдател по скалата за интензивност: 0 = липса или колебливи, 1 = наличие, 2 = ясно изразени, 3 = максимални. За статистически анализ се събират спазмите (потрепванията) на главата за 15-те минути наблюдение. За другите явления се използват средните стойности за трите 5-минутни интервала.

Провеждат се стандартни наблюдения на първия час след субкутанно или перорално приложение. Началната доза е по принцип 10 mg/kg. Първоначално дози се дават на две животни. Когато и двете животни покажат активност при поне едно от наблюденията, съединението се счита за активно и опитът се повтаря с 4 пъти по-ниска доза. Когато се установи активност само при едно от двете животни, се тества и допълнително животно. Ако се установи активност при това допълнително животно, съединението също се счита, че е активно и опитът се повтаря с четири пъти по-ниска доза. Във всички

останали случаи се счита, че съединението не е активно за конкретните време-начин на прилагане-доза. (Справка: Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Awouters, F., Schellekens, K.H.L., Megens, A.A.H.P., Meert, T.F.J. Pharmacol. Exp. Therap. 244, 685-693 (1988)).

Резултати

Голям брой съединения съгласно изобретението показват централна активност (минимална ефективна доза), както в опита с медетомидина, така и в опита с pCA, при под или равно на 10 mg/kg.

Пример C3: изследване на [³⁵S]GTP γ S свързване

Мембрани от h α_{2A} адреноцептор, експресиращи CHO клетъчна линия, се размразяват и се рехомогенизират в 20 ml Hepes буфер. Инкубационната среда се състои от: 20 mM Hepes буфер, pH 7.5, 1 μ M GDP, 3 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 0.25 nM [³⁵S]GTP γ S и 10 μ g протеин за всяко гнездо от 96-гнездова паничка. Антагонисти и съответният агонист – норадреналин (3 μ M) се добавят 20 минути преди добавянето на [³⁵S]GTP γ S. Инкубирането (20 минути, 37°C) завършва чрез бързо филтруване през GF/B филтри и свързването се определя количествено чрез точно сцинтилационно броене.

Резултати

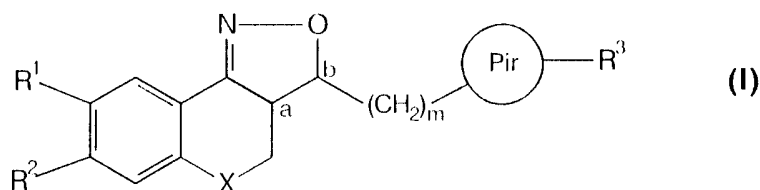
Всички съединения съгласно изобретението, преценени в изследването за свързване на GTP γ S свързване, не показват значими повишения за [³⁵S]GTP γ S свързване с h α_{2A} рецептор до концентрация 10 μ M. Всички съединения, преценени в изследването, са способни да инхибират индуцираните от

09.07.03

норадреналин повишения в [^{35}S]GTP γ S свързване, като по този начин показват антагонистичният си характер при този рецептор.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с обща формула (I)



негови фармацевтично приемливи присъединителни с киселина или с основа соли, стереохимично изомерните му форми и N-оксидната му форма, като:

X е CH₂, N-R⁷, S или O;

R⁷ е избран от групата на водород, алкил, фенил, фенилалкил, алкилкарбонил, алкилоксикарбонил и моно- и диалкиламинокарбонил, като фениловата и алкиловата групи са заместени, по желание, с един или повече халогенни атома;

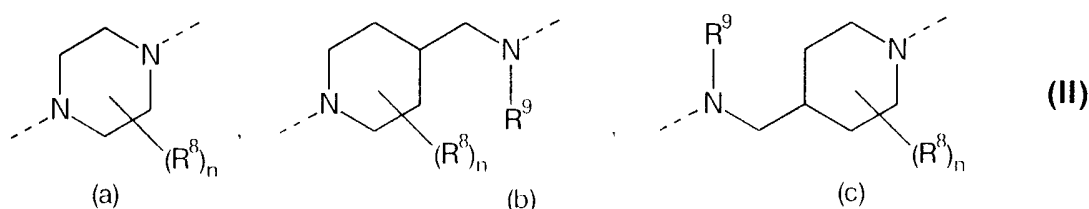
R¹ и R² всеки от тях, независимо един от друг, е избран от групата на водород, хидрокси, циано, хало, OSO₂H, OSO₂CH₃, фенил, фенилалкил, алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилоксиалкилоксиалкилокси, тетраhydroфуранилокси, алкилкарбонилокси, алкилтио, алкилоксиалкилкарбонилокси, пиридинилкарбонилокси, алкилкарбонилоксиалкилокси, алкилоксикарбонилокси, алкенилокси, алкенилкарбонилокси и моно- и диалкиламиноалкилокси, като алкиловите и ариловите радикали са заместени, по желание, с една или повече хидроксигрупи или с халогенни атоми, или с аминогрупи; или

R^1 и R^2 могат, взети заедно, да образуват двувалентен радикал $-R^1-R^2-$, избран от групата на $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$;

a и b са асиметрични центрове;

$(\text{CH}_2)_m$ е права въглеводородна верига с m въглеродни атома, като m е цяло число от 1 до 4;

Pir е по желание заместен радикал съгласно всяка от формулите (IIa), (IIb) или (IIc)



където:

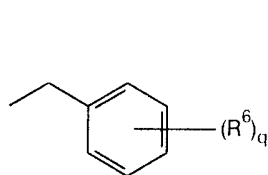
всеки R^8 е избран, независимо един от друг, от групата на водород, хидроксид, амино, нитро, циано, хало и алкил;
n е цяло число от 1 до 5;

R^9 е избран от групата на водород, алкил и формил; и

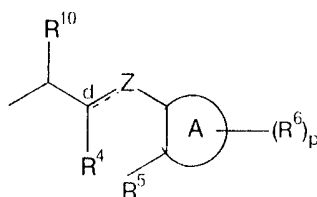
R^3 представлява по желание заместен ароматна хомоциклическа или хетероциклическа пръстенна система, заедно с, по желание, заместена и частично или напълно хидрогенирана въглеводородна верига, с дължина от 1 до 6 атома, с която пръстенна система е свързан Pir радикала и която може да съдържа един или повече хетероатома, избрани от групата O, N и S.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което R^3 е радикал с който да е формула (III)

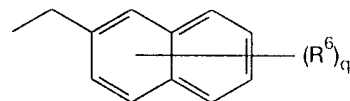
08.07.03 120



(a)



(b)



(c)

(III)

В КОИТО:

d е проста връзка, докато Z е двувалентен радикал, избран от групата на $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{SH}-$; или d е двойна връзка, докато Z е тривалентен радикал с формула $=\text{CH}-$ или $=\text{C}(\text{алкил})-$;

A е 5- или 6-членен ароматен хомоциклен или хетероциклен пръстен, избран от групата на фенил, пиранил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тиенил, изотиазолил, пиролил, имидазолил, пиразолил, фуранил, оксадиазолил и изоксазолил;

p е цяло число от 0 до 4;

q е цяло число от 0 до 7;

R^4 е избран от групата на водород, алкил, фенил, бифенил, нафтил, хало и циано, като алкиловият и ариловият радикали, по желание, са заместени с една или повече хидрокси групи, халогенни атоми или аминокгрупи;

R^5 е еднакъв с R^4 ; или

R^4 и R^5 могат заедно да образуват двувалентен радикал $-\text{R}^4-\text{R}^5-$, избран от групата $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{S}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{-алкил})-$, $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{OCH}_2-$;

всеки R^6 е избран, независимо един от друг, от групата на водород, хидрокси, amino, нитро, циано, хало, карбоксил, алкил, фенил, алкилокси, фенилокси, алкилкарбонилкси,

алкилоксикарбонил, алкилтио, моно- и диалкиламино, алкилкарбониламино, моно- и диалкиламинокарбонил, моно- и диалкиламинокарбонилокси, моно- и диалкиламиноалкилокси, като алкиловият и ариловият радикали са заместени, по желание, с една или повече хидроксигрупи, или халогенни атоми или аминогрупи; или два вицинални радикала R^6 могат взети заедно да образуват двувалентен радикал $-R^6-R^6-$

избран от групата $-CH_2-CH_2-O-$, $O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; и

R^{10} е избран от групата водород, алкил, фенилалкил и фенил.

3. Съединение съгласно претенция 2, в което $X=O$ или NH ; R^1 и R^2 са и двата алкилокси; $m = 1$; Pir е радикал с формула (IIa), в която R^8 е водород, а n е 4; R^3 е радикал с формула (IIIb), в която Z е $=CH-$, d е двойна връзка, A е фенилов пръстен, R^4 е алкил и R^{10} е водород.

4. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 3 за използване като лекарство.

5. Съединение, което се разгражда *in vivo*, като се получава съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3.

6. Фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и като активен ингредиент терапевтично ефективно количество от съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5.

7. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че включва смесване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или

съединение съгласно претенция 5 и фармацевтично приемлив носител.

8. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5 за производство на лекарство за лечение на депресия, безпокойство и нарушения в телесното тегло.

9. Фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и като активен ингредиент терапевтично ефективно количество от съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5 и едно или повече други съединения, избрани от групата на антидепресанти, анксиолитици и антипсихотици.

10. Използване на фармацевтичен състав съгласно претенция 9 за производство на лекарство за повишаване ефикасността и/или приближаване началото на действие при лечение на депресия, безпокойство и нарушения в телесното тегло.

11. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5 за производство на лекарство за лечение на депресия, безпокойство и нарушения в телесното тегло, като лечението включва едновременно или последователно прилагане на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5 и едно или повече съединения, избрани от групата на антидепресанти, анксиолитици и антипсихотици.

12. Използване на едно или повече съединения, избрани от групата на антидепресанти, анксиолитици и антипсихотици за производство на лекарство за лечение на депресия, безпокойство и нарушения в телесното тегло, като лечението включва едновременно или последователно прилагане на едно или повече съединения, избрани от групата на антидепресанти,

09.07.03
123

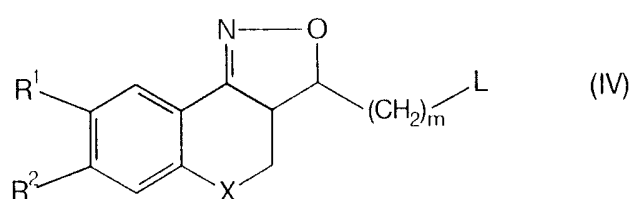
анксиолитици и антипсихотици и съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5.

13. Използване на фармацевтичен състав съгласно претенция 9 за повишаване ефикасността и/или приближаване началото на действие при лечение на депресия, безпокойство и нарушения в телесното тегло.

14. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че включва смесване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3 или съединение съгласно претенция 5 и съединение, избрано от групата на антидепресанти, анксиолитици и антипсихотици и фармацевтично приемлив носител.

15. Метод за получаване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 3, характеризиращ се с това, че съединение с формула (IV) взаимодейства със съединение с формула (V) или с формула (VII).

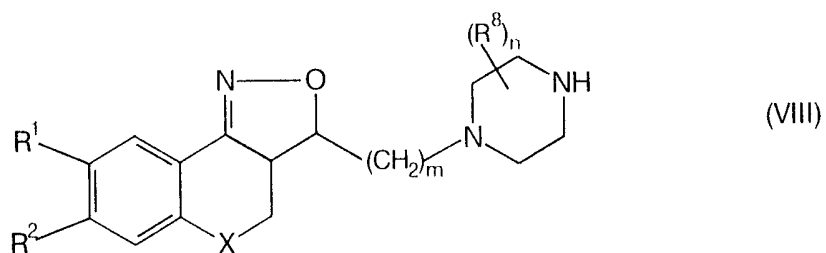
16. Съединение с обща формула (IV)



в която R^1 , R^2 , X и m са определени както във формула (I) и L е отцепваща се група, с изключение на 3,3a,4,5-тетрахидро-нафто[1,2-c]изоксазол-3-оцетна киселина.

17. Съединение с обща формула (VIII)

08.07.03



в която R^1 , R^2 , X , m , R^8 и n са определени както във формула (I).

18. Съединение съгласно претенция 16, в което L е избран от групата $OSO_2C_6H_4(CH_3)$, OSO_2CH_3 , Cl , Br и I .