

Згідно з винаходом запропоновано нові похідні 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ена, які є інгібіторами зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру, у т.ч. допаміну, серотоніну та норадреналіну. Зокрема, згідно з винаходом запропоновано нові похідні 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ена, які є потужними інгібіторами зворотного поглинання серотоніну, а тому корисні при лікуванні таких розладів чи захворювань, як депресія та споріднені розлади, компульсивні нав'язливі, панічні та тривожні розлади, нестача пам'яті, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, ожиріння та розлади харчування.

Моноамінні нейротрансмітери (у т.ч. допамін, серотонін та норадреналін) вивільняються у синаптичну щілину для стимулювання активності постсинаптичного рецептора. Видалення (чи інактивацію) моноамінних нейротрансмітерів здійснюють головним чином за допомогою механізму зворотного поглинання у пресинаптичних закінченнях. Інгібуванням зворотного поглинання досягають посилення фізіологічної активності моноамінних нейротрансмітерів.

Інгібітори зворотного поглинання серотоніну та норадреналіну звичайно використовують як фармацевтичні препарати у терапії антидепресантами (дезипрамін, нортриптилін та протриптилін - інгібітори зворотного поглинання норадреналіну, а іміпрамін та амітриптилін - змішані інгібітори зворотного поглинання серотоніну та норадреналіну).

Патофізіологія більшості афективних розладів малозрозуміла і у патофізіології більшості депресій до них причетні кілька нейротрансмітерів. Однак, деякі доклінічні та клінічні свідчення вказують, що посилення опосередкованої серотоніном трансмісії може лежати в основі терапевтичної дії більшості таких раніше і зараз використовуваних ліків в терапії антидепресантами, як флуоксетин, циталопрам та пароксетин.

Парадоксальні інгібітори зворотного поглинання серотоніну інгібують передачу серотоніну не пізніше хвилин, в той час як їх повні антидепресанти діють, як здається, тільки через три чи чотири тижні після лікування, вказуючи, що інгібуння зворотного поглинанням *per se* не відповідає за антидепресантну відповідь, швидше адаптивні зміни лежать в основі та/або сприяють їх терапевтичній дії. Затримання початку дії антидепресанту розглядають як серйозний недолік використовуваних нині моноамінних інгібіторів зворотного поглинання.

Запропоновані сполуки є потужними інгібіторами зворотного поглинання серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-ГТ). Сполуки згідно з винаходом також активні як інгібітори зворотного поглинання норадреналіну та допаміну, але активність сполук згідно з винаходом відносно інгібуння зворотного поглинання серотоніну сильніша за активність відносно інгібуння зворотного поглинання допаміну.

Крім того, сильна активність відносно інгібуння зворотного поглинання допаміну, як зараз вважають, пов'язана з ризиком небажаних найважливіших стимульованих впливів. З іншого боку, активуюча дія на мезолімбічну допамінову систему, як зараз вважають, лежить в основі загального механізму сучасного лікування антидепресантами за рахунок підсилення ендогенної компенсаційної системи. Сполуки з сильною інгібуючою активністю відносно зворотного поглинання серотоніну з добре збалансованою інгібуючою активністю відносно зворотного поглинання допаміну можуть тому забезпечити засоби з швидким початком дії антидепресанту.

Було показано, що серотонергічна невральна система мозку впливає на різні фізіологічні функції, і можна вважати, що сполуки згідно з винаходом можуть бути придатними при лікуванні ссавців, зокрема, людини, при таких різних розладах, пов'язаних з цими невральними системами, як харчові розлади, депресія, нав'язливі компульсивні, панічні розлади, алкоголізм, біль та тривожність. Тому згідно з винаходом запропоновано спосіб лікування кількох розладів, зчеплених з послабленням нейротрансмісії серотоніну у ссавців. Ці розлади включають депресію та такі споріднені розлади, як псевдодеменцію або синдром Гансера, біль при мігрені, булімію, ожиріння, пременструальний синдром, алкоголізм, зловживання табаком, панічний розлад, тривожність, посттравматичний синдром, втрату пам'яті, вікове слабоумство, суспільну фобію, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, синдром хронічної втоми, передчасну еякуляцію, труднощі з ерекцією, втрату апетиту на нервовому ґрунті, розлади сну, аутизм, мутизм або трихотиломанію.

Згідно з одним втіленням винаходу запропоновано нові похідні 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ена, які є інгібіторами зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру. Зокрема, згідно з винаходом запропоновано потужні інгібітори зворотного поглинання серотоніну.

Згідно з іншим втіленням винаходу запропоновано нові фармацевтичні композиції, що містять нові похідні 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ена, що корисні для лікування розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності відносно зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру і зокрема, сильною інгібуючою активності сполук згідно з винаходом відносно зворотного поглинання серотоніну. Такі розлади чи захворювання включають депресію та споріднені розлади.

Згідно з подальшим втіленням винаходу запропоновано спосіб лікування таких розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності по відношенню до зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру і зокрема, зворотного поглинання серотоніну, як депресії та споріднені розлади, вживанням терапевтично ефективною кількості одного чи більше нових похідних 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ена тваринами, включаючи людину.

Інші можливі втілення далі стануть очевидними спеціалістам.

Винахід далі *inter alia* включає наступне, поодиночі або у комбінації:

Сполуку, що має формулу



або будь-який з її енантіомерів чи будь-яку їх суміш, або її фармацевтично придатну сіль; в якій

R - гідроген, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або 2-гідроксіетил; а

R⁴ - феніл, що може бути заміщеним в одному чи більше положеннях замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, CF₃, CN, алкоксил, циклоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, аміно-, нітрогрупу, гетероарил та арил;

3,4-метилендіоксифеніл;

бензил, що може бути заміщеним в одному чи більше положеннях замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, CF₃, CN, алкоксил, циклоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, аміно-, нітрогрупу, гетероарил та арил;

гетероарил, що може бути заміщеним в одному чи більше положеннях замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, CF₃, CN, алкоксил, циклоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, аміно-, нітрогрупу, гетероарил та арил; або

нафтил, що може бути заміщеним в одному чи більше положеннях замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, CF₃, CN, алкоксил, циклоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, аміно-, нітрогрупу, гетероарил та арил;

вищенаведеними сполуками є

(±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

(±)-3-(4-хлорфеніл)-8-мети-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

(±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

або їх фармацевтично придатні солі приєднання;

фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість вищенаведеної сполуки разом з щонайменше одним фармацевтично придатним носієм або розріджувачем;

використання вищенаведеної сполуки у виробництві медикаментів для лікування тварин, включаючи людину, від розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності відносно зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру у центральній нервовій системі;

використання вищенаведеної сполуки у виробництві медикаментів для лікування тварин, включаючи людину, від розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності відносно зворотного поглинання серотоніну у центральній нервовій системі;

використання вищенаведеної сполуки у виробництві медикаментів при лікуванні депресії та таких споріднених розладів, як псевдодеманцію або синдром Гансера, компульсивні нав'язливі, панічні розлади, нестача пам'яті, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, ожиріння, тривожність та розлади харчування;

вищенаведене використання, згідно з яким застосованими сполуками є

(±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

{±}-3-{4-хлорфеніл)-8-мети-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

(±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен,

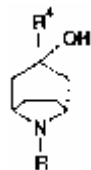
або їх фармацевтично придатні солі приєднання;

спосіб лікування тварин, включаючи людину, від розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності по відношенню до зворотного поглинання моноамінного нейротрансмітеру, що включає вживання твариною, включаючи людину, при потребі, терапевтично діючої кількості вищезначеної сполуки;

спосіб лікування тварин, включаючи людину, від розладів чи захворювань, чутливих до інгібуючої активності відносно зворотного поглинання серотоніну, що включає вживання твариною, включаючи людину, при потребі, терапевтично діючої кількості вищезначеної сполуки;

вищезначений спосіб, за яким лікують такі депресії та споріднені розлади, як псевдодеманція або синдром Гансера, компульсивні нав'язливі, панічні розлади, нестача пам'яті, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, ожиріння, тривожність та розлади харчування; а також

спосіб виготовлення вищезначеноїх сполук, що включає операцію дегідратування сполуки формули



в якій R та R⁴ визначено вище, а після цього, як варіант, утворення їх фармацевтично придатних солей приєднання.

Приклади фармацевтично придатних солей приєднання включають такі неорганічні та органічні солі приєднання кислот, як гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, нітрати, перхлорати, сульфати, цитрати, лактати, тартрати, малеати, фумарати, манделати, бензоати, аскорбати, цинамати, бензолсульфонати, метансульфонати, стеарати, сукцинати, глутамати, гліколяти, толуол-п-сульфонати, форміати, малонати, нафталін-2-сульфонати, саліцилати та ацетати. Способи одержання таких солей добре відомі спеціалістам.

Інші кислоти, такі, як щавлева, самі не є фармацевтично придатними, але можуть бути потрібними при виготовленні солей, корисних як інтермедіати при отриманні сполук згідно з винаходом та їх фармацевтично придатних солей приєднання кислот.

Галоген - флуор, хлор, бром чи йод.

Алкіл - радикал з нерозгалуженим чи розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів карбону, включаючий без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, т-бутіл, пентил та гексил; кращими групами є метил, етил, пропіл та ізопропіл.

Циклоалкіл - циклічний алкіл що містить від одного до семи атомів карбону, включаючий, без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил;

Алкеніл - група, що містить від одного до шести атомів карбону та щонайменше один подвійний зв'язок, включаюча, без обмеження, етеніл, 1,2- чи 2,3-пропеніл, 1,2-, 2,3- чи 3,4-бутеніл.

Алкініл - група, що містить від одного до шести атомів карбону та щонайменше один потрійний зв'язок, включаюча, без обмеження, етиніл, 2,3-пропініл, 2,3- чи 3,4-бутиніл.

Циклоалкілалкіл - циклоалкіл, визначений вище, та алкіл, визначений вище, наприклад, циклопропіл

метил.

Алкоксил - О-алкіл, в якому алкіл визначено вище.

Циклоалкоксил - О-циклоалкіл, в якому циклоалкіл визначено вище.

Аміногрупа - NH_2 , $\text{MH}(\text{алкіл})$ або $\text{N}(\text{алкіл})_i$, де алкіл визначено вище.

Гетероарилом є придатна 5- чи 6-членна гетероциклічна моноциклічна група, що може бути, наприклад, оксазол-2-ілом, оксазол-4-ілом, оксазол-5-ілом, ізооксазол-3-ілом, ізооксазол-4-ілом, ізооксазол-5-ілом, тiazол-2-ілом, тiazол-4-ілом, тiazол-5-ілом, ізотiazол-3-ілом, ізотiazол-4-ілом, ізотiazол-5-ілом, 1,2,4-оксадіазол-3-ілом, 1,2,4-оксадіазол-5-ілом, 1,2,4-тіадіазол-3-ілом, 1,2,4-тіадіазол-5-ілом, 1,2,5-оксадіазол-3-ілом, 1,2,5-оксадіазол-4-ілом, 1,2,5-тіадіазол-3-ілом, 1,2,5-тіадіазол-4-ілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом, 5-імідазолілом, 2-піролілолом, 3-піролілолом, 2-фуранілолом, 3-фуранілолом, 2-тієнілолом, 3-тієнілолом, 2-піридиллолом, 3-піридиллолом, 4-піридиллолом.

Арил - така ароматична вуглеводнева група, як феніл чи нафтил.

І.п. означає інтраперитонально - добре відомий спеціалістам шлях вживання.

П.о. означає перорально - добре відомий спеціалістам шлях вживання.

Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть бути сольватованими чи ні такими фармацевтично придатними розчинниками, як вода, етанол тощо. Взагалі, сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим для мети винаходу.

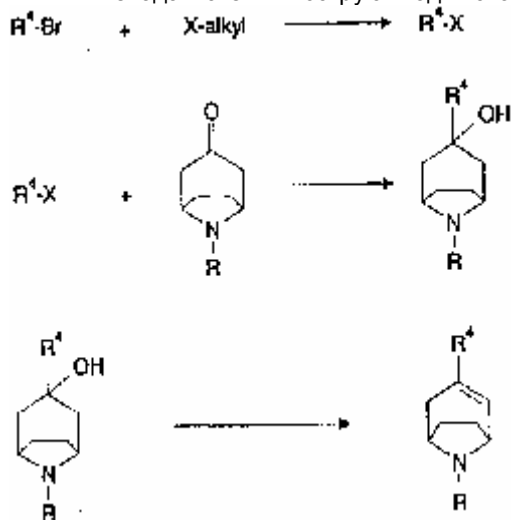
Спеціалістам повинно бути ясно, що деякі сполуки згідно з винаходом включають хіральні центри і тому існують у вигляді ізомерів (тобто, енантіомерів). До рамок винаходу включено усі такі ізомери та будь-які їх суміші, включаючи рацемічні.

Деякі зі сполук згідно з винаходом існують у (+) та (-)-формах, а також рацемічній. Рацемічні форми можна розділити на оптичні антиподи відомими способами, наприклад, відокремленням їх діастереомерних солей з оптично активними кислотами та вивільненням оптично активних аміносполук обробкою основами. Інший спосіб розділення рацематів на оптичні антиподи полягає у хроматографії на оптично активних наповнювачах. Рацемічні сполуки згідно з винаходом можна, отже, розділити на оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією D- чи L-(тарtratів, манделатів, камфорсульфонатів). Сполуки згідно з винаходом можна розділити також утворенням діастереомерних амідів реакцією між сполуками згідно з винаходом та такими оптично активними активованими карбоновими кислотами, як похідними (+) чи (-)-феніланіна, (+) чи (-)-фенілгліцина, (+) чи (-)-камфанової кислоти, або утворенням діастереомерних карбаматів реакцією між сполуками згідно з винаходом та хлороформіатами тощо.

Додаткові способи розділення на оптичні ізомери, що можна використати, добре відомі спеціалістам і їх можуть застосувати працівники пересічної кваліфікації. Такі способи включають обговорені J.Jaques, A.Collet & S.Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Сполуки згідно з винаходом можна виготовити різними шляхами. Сполуки згідно з винаходом та їх фармацевтично придатні похідні можна виготовити відомими спеціалістам способами отримання аналогічних структур, як це показано нижче у типових прикладах.

Нижченадані схеми ілюструють один спосіб отримання сполук згідно з винаходом:



Замісники R та R^4 на схемі визначено вище, а X - Li, MgBr чи функціональна група будь-якого іншого типу, придатна для утворення карбаніону в якості його протичастки. Реакції згідно з вищенаведеною схемою протікають відповідним способом. Дегідрування спирту здійснюють використанням таких кислот, як гідрохлоридна чи сульфатна або інших звичайних дегідратуючих засобів, як, наприклад, P_2O_5 та SOCl_2 .

Сполуки згідно з винаходом можна перетворити у інші сполуки згідно з винаходом використанням звичайних способів.

Початкові реагенти для процесів, описаних у цій патентній заявці, відомі або можуть бути одержаними відомими реакціями з комерційно доступних матеріалів.

Продукти описаних тут реакцій виділяють такими звичайними способами, як екстрагування, кристалізація, дистиляція, хроматографія тощо.

Сполуки згідно з винаходом було тестовано на їх здатність інгібувати зворотного поглинання допаміну (ДА), серотоніну (5-ГТ) та норадреналіну (НА) у синапсосомах.

Ділянки переносу/поглинання специфічних нейротрансмітерів на нервових закінченнях можливо здійснюють обрив нейронного сигналу видаленням нейротрансмітерів допаміну, серотоніну та норадреналіну, відповідно, з синаптичних щілин. Активність транспортуючих невід'ємних білків можна виміряти in vitro синапсомальним поглинанням ^3H -допаміну, ^3H -норадреналіну та ^3H -серотоніну, відповідно.

Інгібування *in vitro* поглинання ^3H -допаміну (^3H -ДА) у синапсосомах смугастих тіл. Препарати тканин: Препарати одержували при $0-4^\circ\text{C}$, якщо не вказано інше. Смугасті тіла самців пацюків Wistar (150-200г) гомогенізували 5-10с у 100 об'ємах льодяного $0,32\text{M}$ розчину сахарози з вмістом 1mM паргіліну, використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Присутність паргіліну інгібує моноамінні оксидази. Гомогенат центрифугують при $1000g$ 10 хвилин. Отриманий супернатант (шар рідини над пелетою) далі центрифугують при $27000g$ 50 хвилин і супернатант викидають. Пелету (P_2) ресуспендують у оксигенованому (у рівновазі з атмосферою з вмістом $96\%\text{O}_2:4\%\text{CO}_2$ щонайменше 30 хвилин) інкубаційному буфері Кребса-Рінгера (8000мл/г вихідної тканини) при pH 7,2, який містить 122mM NaCl , $0,16\text{mM}$ EDTA , $4,8\text{mM}$ KCl , $12,7\text{mM}$ Na_2HPO_4 , $3,0\text{mM}$ NaH_2PO_4 , $1,2\text{mM}$ MgSO_4 , 1mM CaCl_2 , 10mM глюкози та 1mM аскорбінової кислоти.

Визначення: Аліквоти по 4мл тканинної суспензії додавали до $100\mu\text{л}$ тестуємого розчину та $100\mu\text{л}$ ^3H -ДА (кінцева концентрація 1nM) перемішували та інкубували 25 хвилин при 37°C . Неспецифічне поглинання визначали з використанням бензтропіну (кінцева концентрація $10\mu\text{M}$). Після інкубації зразки виливали безпосередньо на вакуумні скловолоконні фільтри Whatman GF/C. Фільтри тричі промивали 5мл льодяного $0,9\%$ (m/V) розчину NaCl . Величину радіоактивності фільтра визначали звичайним підрахунком рідинних сцинтиляцій. Специфічне поглинання розраховували як різницю між загальним та неспецифічним поглинанням.

Для розрахунку IK_{50} треба отримати 25-75% інгібування специфічного зв'язування.

Визначені величини надано як IK_{50} (концентрація у μM тестуємої речовини, що інгібує специфічне зв'язування ^3H -ДА на 50%).

Інгібування *in vitro* поглинання ^3H -норадреналіну (^3H -НА) у синапсосомах гіпокампу. Препарати тканин: Препарати одержували при $0-4^\circ\text{C}$, якщо не вказано інше. Гіпокамп самців пацюків Wistar (150-200г) гомогенізували 5-10с у 100 об'ємах льодяного $0,32\text{M}$ розчину сахарози з вмістом 1mM паргіліну, використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Присутність паргіліну інгібує моноамінні оксидази. Гомогенат центрифугують при $1000g$ 10 хвилин. Отриманий супернатант (шар рідини над пелетою) далі центрифугують при $27000g$ 50 хвилин і супернатант викидають. Пелету (P_2) ресуспендують у оксигенованому (у рівновазі з атмосферою з вмістом $96\%\text{O}_2:4\%\text{CO}_2$ щонайменше 30 хвилин) інкубаційному буфері Кребса-Рінгера (8000мл/г вихідної тканини) при pH 7,2, який містить 122mM NaCl , $0,16\text{mM}$ EDTA , $4,8\text{mM}$ KCl , $12,7\text{mM}$ Na_2HPO_4 , $3,0\text{mM}$ NaH_2PO_4 , $1,2\text{mM}$ MgSO_4 , 1mM CaCl_2 , 10mM глюкози та 1mM аскорбінової кислоти.

Визначення: Аліквоти по 4мл тканинної суспензії додавали до $100\mu\text{л}$ тестуємого розчину та $100\mu\text{л}$ ^3H -НА (кінцева концентрація 1nM) перемішували та інкубували 25 хвилин при 37°C . Неспецифічне поглинання визначали з використанням дезипраміну (кінцева концентрація $1\mu\text{M}$). Після інкубації зразки виливали безпосередньо на вакуумні скловолоконні фільтри Whatman GF/C. Фільтри тричі промивали 5мл льодяного $0,9\%$ (m/V) розчину NaCl . Величину радіоактивності фільтра визначали звичайним підрахунком рідинних сцинтиляцій. Специфічне поглинання розраховували як різницю між загальним та неспецифічним поглинанням.

Для розрахунку IK_{50} треба отримати 25-75% інгібування специфічного зв'язування.

Визначені величини надано як IK_{50} (концентрація у μM тестуємої речовини, що інгібує специфічне зв'язування ^3H -НА на 50%).

Інгібування *in vitro* поглинання ^3H -5-гідрокситриптаміну (^3H -5-ГТ, серотонін) у кортикальних синапсосомах. Препарати тканин: Препарати одержували при $0-4^\circ\text{C}$, якщо не вказано інше. Гіпокамп самців пацюків Wistar (150-200г) гомогенізували 5-10с у 100 об'ємах льодяного $0,32\text{M}$ розчину сахарози з вмістом 1mM паргіліну, використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Присутність паргіліну інгібує моноамінні оксидази. Гомогенат центрифугують при $1000g$ 10 хвилин. Отриманий супернатант (шар рідини над пелетою) далі центрифугують при $27000g$ 50 хвилин і супернатант викидають. Пелету (P_2) ресуспендують у оксигенованому (у рівновазі з атмосферою з вмістом $96\%\text{O}_2:4\%\text{CO}_2$ щонайменше 30 хвилин) інкубаційному буфері Кребса-Рінгера (8000мл/г вихідної тканини) при pH 7,2, який містить 122mM NaCl , $0,16\text{mM}$ EDTA , $4,8\text{mM}$ KCl , $12,7\text{mM}$ Na_2HPO_4 , $3,0\text{mM}$ NaH_2PO_4 , $1,2\text{mM}$ MgSO_4 , 1mM CaCl_2 , 10mM глюкози та 1mM аскорбінової кислоти.

Визначення: Аліквоти по 4мл тканинної суспензії додавали до $100\mu\text{л}$ тестуємого розчину та $100\mu\text{л}$ ^3H -5-ГТ (кінцева концентрація 1nM) перемішували та інкубували 25 хвилин при 37°C . Неспецифічне поглинання визначали з використанням циталопраму (кінцева концентрація $1\mu\text{M}$). Після інкубації зразки виливали безпосередньо на вакуумні скловолоконні фільтри Whatman GF/C. Фільтри тричі промивали 5мл льодяного $0,9\%$ (m/V) розчину NaCl . Величину радіоактивності фільтра визначали звичайним підрахунком рідинних сцинтиляцій. Специфічне поглинання розраховували як різницю між загальним та неспецифічним поглинанням.

Для розрахунку IK_{50} треба отримати 25-75% інгібування специфічного зв'язування.

Визначені величини надано як IK_{50} (концентрація у μM тестуємої речовини, що інгібує специфічне зв'язування ^3H -5-ГТ на 50%).

Результати тесту, отримані для сполуки згідно з винаходом надано у таблиці:

Таблиця

| Тестуєма сполука | поглинання ДА IK_{50} (μM) | поглинання НА IK_{50} (μM) | поглинання ^3H -5-ГТ IK_{50} (μM) |
|---|---|---|---|
| (\pm)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен | 0,079 | 0,026 | 0,0047 |

Сполуки згідно з винаходом було також тестовано на їх антидепресантну активність.

Підвішування за хвіст. Зменшення часу нерухомості з'ясовують на підвішених за хвіст мишах після систематичного застосування основних стимуляторів та за допомогою антидепресантів (Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P., (1985) The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology 85: 367-370).

Спосіб: Використовували самиць миши NMRI (20-25 г), яких привчали до приміщення (12 годин світло/темрява) щонайменше 16 годин і розміщали по 25 на клітку. Мишей підвішували за хвіст ключовою стрічкою до стержня, розташованого на 30см вище лабораторного стола, через 30 хвилин після вживання ліків чи їх середовища. У наступні 6 хвилин реєстрували момент набуття нерухомості, яку визначали як відсутність рухів тулуба чи кінцівок (однак, рухи голови не враховували). На кожну дозу використовували шість мишей.

Час нерухомості для мишей, оброблених фізіологічним розчином чи середовищем для ліків у середньому знаходився у межах 160-180с. Величину ED_{50} розраховували графічною інтерполяцією за щонайменше трьома дозами, як дозу, що зменшує час нерухомості до 100с.

Для сполуки (\pm)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен $ED_{50}=0,96$ мг/кг.

Вищенаведені результати прогнозують потужну антидепресантну активність сполуки згідно з винаходом.

Фармацевтичні композиції. Наскільки це можливо при терапевтичному використанні, сполуку згідно з винаходом можна вживати без домішок, але краще разом з активними інгредієнтами у вигляді фармацевтичної рецептури.

Отже, згідно з винаходом також запропоновано фармацевтичні рецептури, що включають сполуку згідно з винаходом або її фармацевтично придатну сіль чи похідне разом з одним чи більше або їх фармацевтично придатними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носій(і) повинен бути "придатним" з огляду на його сумісність з іншими інгредієнтами рецептури і нешкідливість для реципієнта.

Фармацевтичні рецептури включають придатні для орального, ректального, назального, місцевого (включаючи букальне та під'язичне), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне та внутрішньовенне) вживання або у формі, придатній для інгаляцій та інсуфляцій.

Сполуки згідно з винаходом разом зі звичайними допоміжними засобами, носіями чи розріджувачами можуть, отже, сформовані у фармацевтичні композиції та їх одиничні дози, і у такому вигляді, як тверді - таблетки або наповнені капсули, або рідкі - як розчини, суспензії, емульсії, еліксири чи капсули, заповнені ними, - усі для орального застосування, у формі супозиторієв для ректального застосування; або у формі ін'єкційних стерильних розчинів, для парентерального (включаючи підшкірне) вживання. Такі фармацевтичні композиції та їх одиничні дози можуть включати звичайні інгредієнти у звичайних пропорціях разом з додатковими активними сполуками або складовими чи без них, а такі одиничні дози можуть включати будь-яку придатну кількість активного інгредієнта, сумарну з необхідною для вживання добовою дозою. Рецептури, що містять десять (10)мг активного інгредієнта або, більш широко, від 0,1 до сотні (100)мг/таблетку, є, відповідно, придатними репрезентативними одиничними дозами.

Сполуки згідно з винаходом можна вживати у дуже різних дозованих формах для орального та парентерального застосування. Спеціалістам повинно бути зрозуміло, що нижченадані дозовані форми можуть включати як активний компонент сполуку згідно з винаходом чи її фармацевтично придатну сіль.

Для виготовлення фармацевтичних композицій зі сполук згідно з винаходом фармацевтично придатні носії можуть бути твердими чи рідкими. Тверді форми препаратів включають порошки, таблетки, пілюлі, капсули, кахети, супозиторії та здатні до розсмоктування гранули. Твердий носій може бути одною чи більше речовинами, що можуть також бути наповнювачами, смаковими, солюбілізуючими, змащувачами, суспендуючими, зв'язуючими, презервуючими, дезінтегруючими таблетки засобами, або матеріалом капсули.

У порошках носії є вискодисперсною твердою речовиною, змішаною з вискодисперсним активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішаний з носієм, що має необхідні зв'язуючі властивості, у придатній пропорції та скомпактований до бажаної форми та розміру.

Порошки та таблетки переважно містять від п'яти чи десяти до сорока чи сорок п'ять процентів активної сполуки. Придатними носіями є карбонат та стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, низькоплавкий віск, масло какао тощо. Термін "препарат" включає рецептуру з активною сполукою з капсулюючим матеріалом, що створює капсулу, в якій активний компонент разом з носієм чи без нього оточений носієм, який таким чином поєднаний з ним. Аналогічно включені до складу кахети та таблетки. Порошки, таблетки, пілюлі, капсули та кахети можна використовувати як тверді форми, придатні для орального вживання.

Для виготовлення супозиторієв такий низькоплавкий віск, як гліцериди жирних кислот або масло какао, спочатку плавлять і перемішуванням рівномірно розподіляють у ньому активний компонент. Розплавлену однорідну суміш далі виливають у ливарні форми зручного розміру і охолоджують до твердіння.

Рецептури, придатні для вагінального вживання, можуть бути представлені песаріями, тампонами, кремами, гелями, пастами, милами або рідинами для розбризкування, що на додаток до активного інгредієнта містять такі носії, придатність яких відома спеціалістам.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні та водно-пропіленгліколеві розчини. Наприклад, парентеральні ін'єкційні рідкі препарати можуть бути сформованими як розчини у водному розчині поліетиленгліколю.

Отже, сполуки згідно з винаходом можуть бути оформлені для парентерального вживання (наприклад, ін'єкцій, у т.ч. болюсних або безперервного введення) і можуть бути представлені як одиничні дози в ампулах, попередньо заповнених шприцах, невеликих об'ємах для вливання, або у багатодозових контейнерах з доданими презервантами. Композиції можуть бути у вигляді суспензій, розчинів або емульсій у олійному чи водному середовищі і можуть включати такі утворюючі їх агенти, як суспендуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі. З іншого боку, активний інгредієнт може бути порошком, отриманим асептичним

виділенням у стерильному стані, або ліофілізацією з розчину, для розбавлення придатним середовищем, наприклад, стерильною, вільною від пірогену водою перед застосуванням.

Водні розчини, придатні для орального вживання, можна приготувати розчиненням активного компоненту у воді з додаванням за бажанням придатних барвників, смакових, стабілізуючих та згущуючих засобів.

Водні суспензії, придатні для орального вживання, можна приготувати диспергуванням вискодисперсного активного компоненту у воді з такими загущуючими матеріалами, як природні та синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози та інші добре відомі суспендуючі засоби.

Включено також тверді препарати, які безпосередньо перед застосуванням переводять у рідкий стан для орального вживання. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препарати на додаток до активного компоненту можуть містити барвники, смакові, стабілізуючі, буферуючі, штучні та природні підсолоджуючі, диспергуючі, згущуючі, солубілізуючі засоби тощо.

Для місцевого застосування через епідерміс сполуки згідно з винаходом можуть бути оформлені як притирання, креми чи лосьйони, або як трансдермальні накладки. Притирання та креми можна, наприклад, виготовити на водній чи олійній основі з додаванням придатних згущуючих та/або желуючих засобів. Лосьйони можна виготовити на водній чи олійній основі, вони загалом можуть включати щонайменше один емульсифікуючий, стабілізуючий, диспергуючий, суспендуючий, згущуючий засіб чи барвник.

Для місцевого застосування у роті рецептури можуть включати пастилки, що містять активний агент у смаковій основі, звичайно, цукру та гуміарабіку чи трагаканту; пастелі, що включають активний інгредієнт у такій інертній основі, як желатин та гліцерин чи сахароза і гуміарабік; полоскання для рота включають активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Розчини або суспензії застосовують безпосередньо у носову порожнину звичайними засобами, наприклад, крапельницею, піпеткою чи розпиленням. Рецептури можна пропонувати у одно- та багатодозових формах. В останньому випадку з крапельницею чи піпеткою цього можна досягти вживанням пацієнтом придатного попередньо визначеного об'єму розчину або суспензії. У випадку розпилення цього можна досягти, наприклад, за допомогою дозуючого розпилювача.

Уведення до дихальних шляхів можна досягти засобами створення аерозольних рецептур, в яких активний інгредієнт запропонований в упаковці під тиском, що створює такий пропелент, як хлорфлуоркарбон (ХФК), наприклад, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан або дихлортетрафлуоретан, діоксид карбону чи інший придатний газ. Аерозоль звичайно може вміщувати таку ПАР, як лецитин. Дозу ліків можна регулювати використанням дозуючого клапану.

Інакше активний інгредієнт може бути запропонований у вигляді сухих порошоків, наприклад, порошокоподібної суміші сполуки з такою придатною порошоквою основою, як лактоза, крохмаль, такі похідні крохмалю, як гідроксипропілметилцелюлоза, та полівінілпіролідон (ПВП). Звичайно порошокоподібні носії повинні утворювати у порожнині носа гель. Порошкова композиція може бути представлена як одиничні дози, наприклад, капсули або патрони з, наприклад, желатину, або пухляка упаковка, з якої порошок можна застосовувати засобами для інгаляції.

В рецептурах, призначених для дихальних шляхів, включаючи інтраназальні, частки сполуки взагалі мають малий розмір, наприклад, порядку 5 мікрон і менше. Такий розмір часток можна отримати відомими засобами, наприклад, мікронізацією.

За бажанням, рецептури пристосовують, щоб забезпечити тривале вивільнення активного інгредієнту.

Фармацевтичні рецептури переважно представлені у вигляді одиничних доз. У такому вигляді препарат розділяють на одиничні дози, що містять придатну кількість активного компоненту. Одиничні дози можуть бути заповненими препаратами у таку упаковку, що містить дискретну кількість препарату, як заповнені таблетки, капсули та порошки у склянках чи ампулах. Одиничні дози можуть бути також таблетками, капсулами, кахетами чи пастилками самими по собі або у придатному числі будь-яких з них у упаковці.

Таблетки та капсули для орального вживання та рідини - для внутрішньовенного є найкращими композиціями.

Способи лікування. Сполуки згідно з винаходом особливо корисні при лікуванні депресій та споріднених розладів, що обумовлено їх активністю відносно інгібування зворотного поглинання серотоніну та допаміну разом з їх низькою небажаною побічною дією. Ці властивості роблять сполуки згідно з винаходом особливо корисними при лікуванні депресій та споріднених розладів, компульсивних нав'язливих, панічних та тривожних розладів, нестачі пам'яті, гіперактивного розладу з дефіцитом уваги, ожиріння та розладів харчування, а також інших розладів, чутливих до активності сполук згідно з винаходом відносно інгібування зворотного поглинання серотоніну та допаміну. Сполуки згідно з винаходом можна, відповідно, вживати тваринам, включаючи людину, при необхідності лікування, полегшення чи усунення симптомів, асоційованих чи відповідаючих активності інгібування зворотного поглинання серотоніну та допаміну, які включають паркінсонізм, депресії, ожиріння, наркозалежність та зловживання ліками.

Придатні дози знаходяться у межах 0,1-500мг/добу, а особливо 10-70мг/добу при вживанні раз чи двічі на добу в залежності, як звичайно, від вибраного способу та форми застосування, показань, стосовно яких введення проводиться, особи, що мається на увазі, маси її тіла, а крім того, вибору та досвіду лікаря чи ветеринару.

Нижченаведені приклади ілюструють винахід, але не обмежують його рамок.

Приклад 1. 3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Розчин 178,6г (0,8моль) 1-бром-3,4-дихлорбензолу у 1430мл безводного діетилового етеру при перемішуванні в атмосфері аргону охолодили до -70°C. Повільно додали 310мл 2,5М (0,78моль) розчину н-бутиллітія у гексані, підтримуючи температуру нижче -70°C (час додавання = 1 година). Отриманий розчин перемішували ще 30 хвилин при -70°C з наступним додаванням 50г (0,36моль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она у 360мл безводного тетрагідрофурану. Температуру протягом додавання, яке проводили приблизно одну годину, підтримували нижче -50°C. Отриманий розчин перемішували ще 2 години при -50°C з наступним додаванням 215мл води протягом 15 хвилин та 360мл 4М HCl протягом 25 хвилин. При закінченні додавання температуру доводили до -20°C. Органічну фазу відділяли, а водну

промивали двічі 500мл діетилового етеру. Приблизно 200мл концентрованого NH_4OH додали до водного розчину до pH 10, що призвело до осадження потрібної сполуки. Сирий продукт відділяли фільтруванням, двічі суспендуючи у 2х300мл води і наприкінці висушили під лампою, отримавши 88г потрібної білої твердої речовини з виходом 86%. Т.пл. 179,3-180,5°C.

Аналогічно одержали нижченаведені сполуки:

3-(4-хлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 15,4г (81ммоль) 4-бромхлорбензолу, 31мл 2,5М (78ммоль) н-бутиллітія у гексані та 5г (36ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она. Отримали 5,7г потрібної білої твердої речовини з виходом 63%. Т.пл. 186,3-187°C.

8-метил-3-феніл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 42,1мл (0,4моль) бромбензолу, 156мл 2,5М (0,39моль) н-бутиллітія у гексані та 25г (0,18моль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она. Отримали 14г з виходом 36%. Т.пл. 157-159°C.

8-метил-3-(4-метилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 13,9г (81,4ммоль) 4-бромтолуолу, 31,2мл 2,5М (78 ммоль) н-бутиллітія у гексані та 5г (35,9ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она у 40мл безводного тетрагідрофурану. Отримали 3,5г потрібної білої твердої речовини з виходом 42%. Т.пл. 247-249°C.

3-(4-метоксифеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 15,1г (80,5ммоль) 4-броманізолу, 31,2мл 2,5М (77,9ммоль) н-бутиллітія у гексані та 5г (36ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она у 40мл безводного тетрагідрофурану. Отримали 2,1г з виходом 24%. Т.пл. 161,8-162,3°C.

8-метил-3-(4-тоифлуорметилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 4-бромбензотрифлуориду, 31,2мл 2,5М (77,9ммоль) н-бутиллітія у гексані та 5г (36ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она у 40мл безводного тетрагідрофурану. Отримали 6,2г потрібної жовтої твердої речовини з виходом 60%. Т.пл. 189,2-190,5°C.

3-(4-флуорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол.

Потрібну сполуку отримали з 26,3г (0,15моль) 4-бромфлуорбензолу, 60мл 2,5М (0,15моль) н-бутиллітія у гексані та 10г (71,7ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-она у 40мл безводного тетрагідрофурану. Отримали 9,9г з виходом 59%. Т.пл. 168,5-170°C.

Приклад 2. (±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ен.

До розчину 50г (0,17моль) 3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу у 160мл льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі при перемішуванні додали 50мл концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником. Початкові реагенти прореагували протягом 20 хвилин і реакційну суміш вилили у приблизно 1,5л подрібненого льоду. До утвореного водного розчину додали приблизно 325мл концентрованого NH_4OH до pH 9-10, що призвело до осадження липкої твердої речовини. Суміш декантували, а залишок розтирали у 1,5л води з одержанням сирого кристалічного продукту. Сирий продукт промивали наприкінці 300мл води і сушили у сушильній шафі, отримавши потрібну сполуку як білувату тверду речовину. Т.пл. 44-52°C.

Аналогічно одержали нижченаведені сполуки:

Малонат (±)-3-(4-хлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 4г (16ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 15мл льодяної оцтової кислоти та 15мл концентрованої соляної кислоти. Вихід вільної основи 3,6г (97%). 1,44г (6ммоль) вільної основи розчинили у 96% етанолі та додали 0,62г (6ммоль) маленової кислоти у 96% етанолі. Утворений розчин концентрували до стану олії, яку розтирали у діетиловому етері, отримуючи потрібну сполуку як порошок, що відділяли фільтруванням. Вихід 1,4г (71%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 100,8-102,1°C.

Малонат (±)-8-метил-3-феніл-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 8г (37ммоль) 8-метил-3-феніл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 25мл льодяної оцтової кислоти та 8мл концентрованої соляної кислоти. 7,4г (37ммоль) вільної основи потрібної сполуки розчинили у 20мл абсолютного етанолу та додали 3,9г (37,5ммоль) маленової кислоти, розчин гріли зі зворотним холодильником для сполучення хвилину, невелику кількість домішок видаляли фільтруванням, поки розчин був ще гарячим, розчин охолоджували та витримували при 5°C деякий час, далі вносили затравку кристалу і з'являвся осад потрібної сполуки, яку через 2 години витримки при 5°C відфільтровували, промивали кристали 10мл холодного абсолютного етанолу. Вихід 5,9г (53%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 131-131,8°C.

Фумарат (±)-8-метил-3-(4-метилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 3,4г (14,7ммоль) 8-метил-3-(4-метилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 11мл льодяної оцтової кислоти та 11мл концентрованої соляної кислоти. Вільну основу потрібної сполуки розчинили у діетиловому етері та додали 1,3г (11,2ммоль) фумарової кислоти у метанолі. Утворений розчин концентрували досуха, залишок розтирали у діетиловому етері, отримуючи потрібну сполуку як порошок, що відділяли фільтруванням. Вихід 2,46г (51%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 156,8-157,4°C.

Фумарат (±)-3-(4-метоксифеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 2г (8ммоль) 3-(4-метоксифеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 6,4мл льодяної оцтової кислоти та 6,4мл концентрованої соляної кислоти. Вільну основу потрібної сполуки розчинили у 96% етанолі та додали 0,8г (6,9ммоль) фумарової кислоти, осад не утворився. Утворений розчин концентрували досуха, залишок кристалізували з абсолютного етанолу. Вихід 1,1г (40%) у вигляді білих кристалів. Т.пл. 167,3-168,7°C.

Малонат (±)-8-метил-3-(4-трифлуорметилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 5г (17,5ммоль) 8-метил-3-(4-трифлуорметилфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 16мл льодяної оцтової кислоти та 16мл концентрованої соляної кислоти. Вільну основу потрібної сполуки розчинили у 96% етанолі та додали 1,17г (11,2ммоль) маленової кислоти у 96% етанолі. Утворений розчин концентрували досуха, залишок розтирали у діетиловому етері, отримуючи

потрібну сполуку як порошок, що відділяли фільтруванням. Вихід 3,9г (60%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 106,7-107,8°C.

Малонат (±)-3-(4-флуорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 4,7г (20ммоль) 3-(4-флуорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, 20мл льодяної оцтової кислоти та 20мл концентрованої соляної кислоти. Вільну основу потрібної сполуки розчинили у ізопропанолі та додали 1,7г (16,3ммоль) малонової кислоти. Через деякий час утворився осад потрібної сполуки як порошок, що відділяли фільтруванням. Вихід 4,6г (72%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 122,2-123°C.

Приклад 3. Малонат (±)-3-(4-хлорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

До розчину 2г (8,5ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену у 20мл безводного дихлоретану при перемішуванні у атмосфері азоту додали 1,25мл (11,6ммоль) 1-хлоретилхлорформіату. Реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом ночі, потім додавали 1мл (9,3ммоль) 1-хлоретилхлорформіату і знов реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до стану олії, яку розчиняли у 25мл метанолу, цей розчин гріли зі зворотним холодильником протягом 2 годин, а потім концентрували до стану олії. Залишок розчиняли у воді та додали концентрованого NH_4OH до pH 10, водну фазу екстрагували діетиловим етером. Органічну фазу сушили сульфатом магнію та концентрували досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/ацетон/метанол, 4/1/1 за об'ємом). Фракцію продукту концентрували до стану олії, яку розчинили у 96% етанолі та додали 0,55г (5,3ммоль) малонової кислоти у 96% етанолі. Утворений розчин концентрували до стану олії, яку розтирали у діетиловому етері, отримуючи потрібну сполуку як порошок, що відділяли фільтруванням. Вихід 1,32г (48%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 136,1-138°C. Малонат (±)-3-(4-флуорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

Потрібну сполуку одержали з 1,6г (7,37ммоль) 3-(4-флуорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену та 1,2мл, (1,6г 11ммоль) 1-хлоретилхлорформіату. Вільну основу потрібної сполуки розчинили у ізопропанолі та додали 0,43г (4,1ммоль) малонової кислоти. Утворений осад потрібної сполуки відділяли фільтруванням. 1,14г (50%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 132,2-132,6°C.

Приклад 4. Малонат (±)-3-(3,4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену.

До розчину 10г (37ммоль) 3-(3,4-дихлорфеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену у 100мл безводного дихлоретану при перемішуванні у атмосфері азоту додали 8мл (10,6г, 11,6ммоль) 1-хлоретилхлорформіату. Реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом ночі, потім додавали 4мл (5,3г, 9,3ммоль) 1-хлоретилхлорформіату і знов реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха і залишок розчиняли у метанолі, цей розчин гріли зі зворотним холодильником протягом 2 годин, а потім концентрували досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюючи дихлорметаном/метанолом, 9/1 за об'ємом, потім (дихлорметаном/ацетоном/метанолом, 4/1/1 за об'ємом і наприкінці метанолом). Фракцію продукту концентрували досуха, залишок (1,8г як початковий продукт) розчиняли у 10мл льодяної оцтової кислоти та додавали 5мл води і 1г (15,2ммоль) порошку цинку, після чого реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розчинили у воді та додали концентрованого NH_4OH до pH 10, водну фазу екстрагували діетиловим етером, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом магнію та концентрували до стану олії, яка кристалізувалася після витримки при кімнатній температурі. Тверду фазу розчиняли у 96% етанолі та додавали 5мл 4М розчину гідроксиду натрію і реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім додавали ще 10мл 4М розчину гідроксиду натрію і реакційну суміш знову гріли зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі знов додавали 10мл 4М розчину гідроксиду натрію і реакційну суміш гріли зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували поки ще випаровувався етанол, протягом концентрування додавали воду, підтримуючи приблизно постійний об'єм розчину. Отриманий розчин екстрагували діетиловим етером, органічну фазу сушили сульфатом магнію та концентрували до стану коричневої олії, яку очищали флеш-хроматографією на 50г силікагелю (дихлорметан/ацетон/метанол, 4/1/1 за об'ємом). Фракцію продукту концентрували до стану олії, яку розчиняли в 96% етанолі та додавали 0,3г (0,29ммоль) малонової кислоти. Потрібну сполуку осаджували з цього розчину і відокремлювали фільтруванням. Вихід 0,65г (5,5%). 110-112°C.