

(19)



(10) **LT 98-068 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **98-068** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/395**
A61K 38/05
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 05 14** **C07D 245/00**
C07D 267/00
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 02 25** **C07D 273/00**
C07D 291/00
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: — **C07D 401/00**
C07D 403/00
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/18382** **C07D 413/00**
C07D 417/00
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 12 13** **C07D 419/00**
C07D 498/00
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **1998 05 14** **C07K 5/00**
C12Q 1/37
- (30) Prioritetas: **60/00684, 1995 11 14, US**
60/646902, 1996 05 08, US
08/743439, 1996 11 01, US
- (71) Pareiškėjas:
DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY, Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, Delaware 19805, US
- (72) Išradėjas:
Chu Biao XUE, US
Robert Joseph CHERNEY, US
Carl Peter DECICCO, US
William Frank DEGRADO, US
Xiaohua HE, US
Carl Nicholas HODGE, US
Irina Cipora JACOBSON, US
Ronald Louis MAGOLDA, US
Elizabeth Catherine ARNER, US
Jingwu DUAN, US
David J. NELSON, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji makrocikliniai junginiai kaip metaloproteazės inhibitoriai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su makrociklinėmis molekulėmis, kurios inhibuoja metalproteinazes, apimant agrekanazę, ir auglio nekrozės faktoriaus (TNF) gaminimąsi. Konkrečiau, šie junginiai yra metalproteinazių, dalyvaujančių audinių degradacijoje, inhibitoriai ir auglio nekrozės faktoriaus išlaisvinimo inhibitoriai. Šis išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai, ir su šių junginių panaudojimu uždegiminių susirgimų gydymui.

NAUJI MAKROCIKLINIAI JUNGINIAI KAIP METALPROTEAZĖS INHIBITORIAI

Nuorodos į ankstesnius paraiškas

Ši paraiška iš dalies yra tęsinys US parengtinės patentinės paraiškos, kurios Ser. Nr. 60/006648, paduotos 1995 m. lapkričio 14 d. Šios anksčiau paduotos paraiškos aprašymas čia duodamas kaip literatūros šaltinis.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su makrociklinėmis molekulėmis, kurios inhibuoja metalproteinazes, įskaitant agrekanazę, ir auglio nekrozės faktoriaus (TNF) gaminimąsi, su farmaciniais preparatais, kuriuose yra šių junginių, ir jų, kaip farmacinių agentų, panaudojimu. Konkrečiau, šie junginiai yra metalproteinazių, dalyvaujančių audinių degradacijoje, inhibitoriai ir auglio nekrozės faktoriaus išsiskyrimo inhibitoriai.

Ankstesnis technikos lygis

Dabartiniu metu yra daugybė duomenų, kad metalproteinazės (MP) yra svarbios nekontroliuojamame jungiamojo audinio, įskaitant proteoglikaną ir kolageną, suirime, ir tai sukelia ekstraląstelinės matricos rezorbciją. Tai yra daugelio patologinių būklių, tokių kaip reumatinis ir osteoartritas, ragenos, epidermio arba skrandžio opėjimas; auglių metastazės arba įsiskverbimas; periodontitas ir kaulų liga, ypatybė. Normaliai šių katabolinių fermentų kiekis yra griežtai reguliuojamas jų sintezės metu, ir jų ekstraląstelinis aktyvumas yra reguliuojamas specifiniais inhibitoriais, tokiais kaip alfa-2-makroglobulinai ir TIMP (metalproteinazių audinių inhibitorius), kurie sudaro neaktyvius kompleksus su MP.

Osteo- ir reumatinis artritas (atitinkamai OA ir RA) yra destruktinės sąnarių kremzlių ligos, kurioms būdinga lokalizuota kremzlės paviršiaus erozija. Tyrimai parodė, kad pacientų, sergančių OA, sąnario kremzlė iš šlaunies galvutės, pavyzdžiui, turi sumažėjusį radioaktyviai žymėto sulfato

įsiterpimą, lyginant su kontrole, o tai duoda pagrindo manyti, kad OA atveju turi būti padidintas kremzlės degradacijos greitis (Mankin et al. *J. Bone Joint Surg.* 52A, 1970, 424-434). Žinduolių ląstelėse yra keturios baltymus skaldančių fermentų klasės: serin-, cistein-, aspartat- ir metalproteinazės. Turimi duomenys patvirtina, kad būtent metalproteinazės yra atsakingos už OA ir RA veikiamo sąnario kremzlės ekstraląstelinės matricos degradaciją. OA kremzlėje buvo rasti padidinti kolagenazių ir stromelizino aktyvumai, ir aktyvumas koreliuojasi su pažeidimo aštrumu (Mannkin et al. *Arthritis Rheum.* 21, 1978, 761-766; Woessner et al. *Arthritis Rheum.* 26, 1983, 63-68 ir *ibid.* 27, 1984, 305-312). Be to, buvo nustatyta, kad agrekanazė (naujai identifikuotas metalproteinazės fermentinis aktyvumas) duoda specifinį proteoglikano skaldymo produktą, kuris randamas RA ir OA pacientų organizme (Lohmander L.S. et al. *Arthritis Rheum.* 36, 1993, 1214-22).

Taigi metalproteinazės (MP) yra pagrindiniai fermentai, veikiantys žinduolių kremzlių ir kaulų destruktiją. Galima laukti, kad tokių ligų patogenezę galima modifikuoti naudinga linkme, skiriant vartoti MP inhibitorius, ir šiam tikslui buvo pasiūlyta daug junginių (žr. Wahl et al. *Ann. Rep. Med. Chem.* 25, 175-184, AP, San Diego, 1990).

Šiame išradime aprašomos makrociklinės molekulės, kurios inhibuoja agrekanazę ir kitas metalproteinazes. Šios naujosios molekulės yra pateikiamos kaip vaistai kremzlių apsaugojimui. Agrekanazės ir kitų metalproteinazių inhibavimas šiomis naujomis molekulėmis apsaugo nuo šių fermentų sukeltos kremzlių degradacijos ir tokiu būdu palengvina osteo- ir reumatinio artrito patologines būkles.

Auglio nekrozės faktorius (TNF) yra susijęs su ląstele citokinas, kuris paverčiamas iš 26kd pirmtako formos į 17kd aktyvią formą. Buvo parodyta, kad TNF yra žmonių ir gyvulių uždegimų, karštligės ir ūmios fazės atsakų, panašių į atsakus, stebimus ūmios infekcijos ir šoko atveju, pirminis mediatorius. Buvo parodyta, kad TNF perteklius yra letalinis. Dabartiniu metu yra pakankamai įrodyta, kad TNF poveikių blokavimas specifiniais antikūnais gali būti naudingas įvairiais atvejais, įskaitant autoimunines ligas, tokias kaip reumatinis artritas (Feldman et al. *Lancet*, 1994, 344, 1105), nepriklausantis

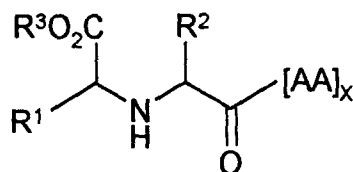
nuo insulino cukrinis diabetas (Lohmander L.S. et al. *Arthritis Rheum.* 36, 1993, 1214-22) ir Krono liga (Macdonald T. et al. *Clin. Exp. Immunol.* 81, 1990, 301).

Todėl junginiai, kurie inhibuoja TNF pasigaminimą turi terapinę reikšmę uždegiminių susirgimų gydymui. Neseniai buvo parodyta, kad matricinė metalproteinazė arba metalproteinazių grupė, vėliau žinoma kaip TNF-konvertazės (TNF-C), bei kitos MP gali atskelti TNF iš jo neaktyvaus komplekso ir paversti aktyvia forma (Gearing et al. *Nature*, 1994, 370, 555). Šiame išradime aprašomos makrociklinės molekulės, kurios inhibuoja šį virsmą, o tuo pačiu ir aktyvios TNF- α sekreciją iš ląstelių. Šios naujosios molekulės pateikia poveikio mechanizmu paremtas terapines priemones prieš ligas, įskaitant (bet neapsiribojant) septinį šoką, hemodinaminį šoką, sepsio sindromą, poišeminės reperfuzijos pažeidimus, maliariją, Krono ligą, uždegiminę žarnų ligą, mikobakterinę infekciją, meningitą, psoriazė, kongestinę širdies ydą, fibrozes, kacheksiją, implantatų atmetimą, vėžį, ligas susijusias su angiogeneze, autoimunines ligas, uždegimines odos ligas, reumatinį artritą, išsėtinę sklerozę, radiacinius pažeidimus, hiperoksinį alveolių pažeidimą, ŽIV ir nesusijusį su insulinu cukrinį diabetą.

Kadangi, kaip jau buvo pažymėta, TNF pertekliaus pasigaminimas, sergant kai kuriomis ligomis, taip pat apibūdinamas MMP tarpininkaujama audinių degradacija, junginiai, kurie inhibuoja ir MMP ir TNF pasigaminimą, taip pat gali turėti ypatingą privalumą ligų, kuriose veikia abu mechanizmai, atveju.

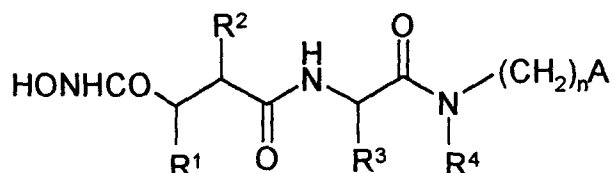
Yra keletas patentų, kuriuose aprašomi MMP inhibitoriai hidroksamato ir karboksilato pagrindu.

PCT tarptautinėje publikacijoje Nr. WO 92/213260 aprašomi N-karboksialkilpeptidil-junginiai, turintys bendrąją formulę:

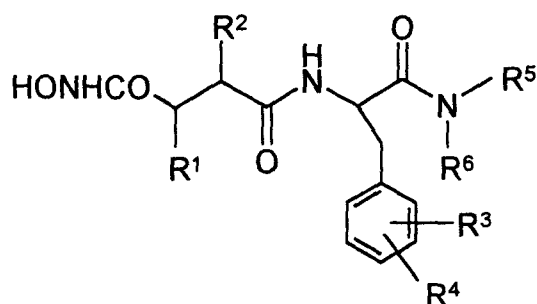


kurioje AA yra aminorūgštis, kaip inhibitoriai ligų, kuriose tarpininkauja matricinė metalproteinazė.

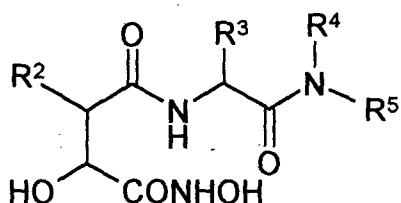
PCT tarptautinėje publikacijoje Nr. WO 90/05716 aprašomi kolagenazės inhibitoriai hidroksamo rūgšties pagrindu, turintys bendrąją formulę:



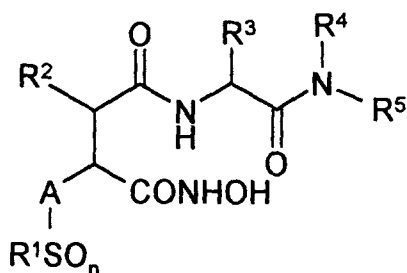
PCT tarptautinėje publikacijoje Nr. WO 92/13831 aprašomos giminingos hidroksamo rūgštys, pasižyminčios kolagenazės inhibavimo aktyvumu, kurių bendroji formulė:



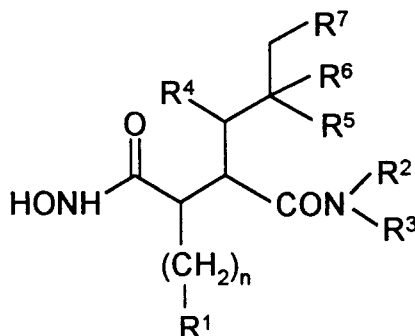
PCT tarptautinėje publikacijoje Nr. WO 94/02446 aprašomi metalproteinazės inhibitoriai, kurie yra gamtinių aminorūgščių dariniai, turintys formulę:



WO 95/09841 aprašomi junginiai, kurie yra hidroksamo rūgšties dariniai ir yra citokino gaminimosi inhibitoriai:



Europos patentinėje paraiškoje Nr.574758 A1 aprašomi hidroksamo rūgšties dariniai kaip kolagenazės inhibitoriai, turintys bendrąją formulę:



GB 2268934A ir WO 94/24140 paskelbia hidroksamato tipo MMP inhibitorius kaip TNF gaminimosi inhibitorius.

Šio išradimo junginiai veikia kaip MMP inhibitoriai, ypač kaip agrekanazės ir TNF-C inhibitoriai, ir tokiu būdu apsaugo nuo kremzlių nykimo ir destrukcijos, bei nuo uždegiminių susirgimų, kuriuose dalyvauja TNF. Hidroksamo ir karboksilo rūgštys ir dariniai yra cikliniai, todėl jie yra nepeptidinės prigimties, o tai siūlo aiškų privalumą prieš jau esančius inhibitorius, kadangi jie turi aukštesnius farmakokinetinius parametrus. Pasirinktos molekulės yra tirpios vandenyje ir bioprieinamos vartojant peroraliniu būdu.

Išradimo santrauka

Šiame išradime pateikiamos naujos (I) formulės (duota žemiau) hidroksamo rūgštys ir karboksirūgštys ir jų dariniai, kurie yra naudingi kaip metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir TNF-C, inhibitoriai. Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, kuriose yra (I) formulės junginio, ir šių junginių panaudojimo būdus artrito ir kitokių uždegiminių ligų, kurios aprašytos anksčiau, gydymui.

Šis išradimas taip pat apima farmacinius rinkinius, susidedančius iš vieno arba daugiau kontenerių, kuriuose yra dozuotos vaisto, turinčio (I) formulės junginio, formos, skirtos artrito ir kitokių uždegiminių ligų, kurios aprašytos anksčiau, gydymui.

Šis išradimas taip pat apima metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir TNF-C inhibavimo būdus ir būdus artrito gydymui, skiriant (I) formulės junginį

kombinacijoje su vienu arba daugiau antrųjų terapinių agentų, pasirinktų iš kitų metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir TNF-C, inhibitorių ir/arba terapinius agentus artrito ir uždegimų gydymui.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime pateikiamos naujos (I) formulės (duota žemiau) hidroksamo rūgštys ir karboksirūgštys ir jų dariniai, kurie yra naudingi kaip metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir TNF-C, inhibitoriai. Šis išradimas taip pat apima farmacines kompozicijas, kuriose yra (I) formulės junginio, ir šių junginių panaudojimo būdus artrito ir kitokių uždegiminių ligų, kurios aprašytos anksčiau, gydymui.

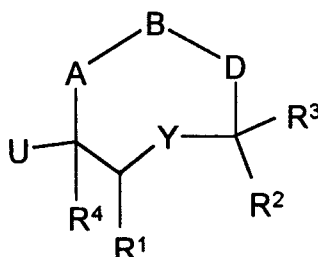
Šis išradimas taip pat apima farmacinius rinkinius, susidedančius iš vieno arba daugiau konteinerių, kuriuose yra dozuotos vaisto, turinčio (I) formulės junginio, formos, skirtos artrito ir kitokių uždegiminių ligų, kurios aprašytos anksčiau, gydymui.

Šis išradimas taip pat apima metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir auglio nekrozės faktorius alfa, inhibavimo būdus ir būdus artrito gydymui, skiriant (I) formulės junginį kombinacijoje su vienu arba daugiau antrųjų terapinių agentų, pasirinktų iš kitų metalproteinazių, tokių kaip agrekanazė ir auglio nekrozės faktorius alfa, inhibitorių ir/arba terapinius agentus artrito ir uždegimų gydymui.

Toliau aprašyme (-) reiškia prijungimo vietą.

(I) formulės:

I formulė



junginiai arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba provaisto formos, kuriuose:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{11}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH-COR}^{11}$,

-N(OH)COR¹¹, -SN₂H₂R⁶, -SONHR⁶, -CH₂CO₂H, PO(OH)₂,
PO(OH)NHR⁶, CH₂SH, -C(O)NHOR¹², -CO₂R¹² ir įprastų provaisto
darinių;

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₀-C₆)alkil-arilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₀-C₆)alkil-arilo,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuriame yra šakotos, ciklinės arba
nesočios alkilo grupės,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės
(tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės
(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip
feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,

karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrųpės, monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrųpės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrųpės, ariloksigrųpės (tokios kaip fenoksigrųpė), aminogrųpės, monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrųpė), arilaminogrųpės, guanidinogrųpės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrųpės, žemesniosios alkiltiogrųpės, ariltiogrųpės (tokios kaip feniltio-), karboksigrųpės, sulfonamidogrųpės, karboksamidogrųpės arba karboalkoksigrųpės;

R³ yra pasirinktas iš:

-H, -OH, -OR⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, -(C₁-C₆)alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo, -SR⁶, halogenido arba nitrilo;

kitu atveju R² ir R³ gali sudaryti 3-8-narį sotų, nesotų, arilo, heteroarilo arba heterociklinį žiedą;

R⁴ yra pasirinktas iš:

-H, -OH, -OR⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, -(C₁-C₆)alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo, -S(O)_p-(C₁-C₆)-alkilo, halogeno arba nitrilo;

R⁵ yra pasirinktas iš:

-(CHR¹Y)_n-R⁹, -C(R⁷R⁸)_n-W-C(R⁷R⁸)_m-R⁹,
-C(R⁷R⁸)_m-R⁹, -C(R⁷R⁸)_m-arilo,
-C(R⁷R⁸)_m-CONR⁷R⁸,
-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heteroarilo,
-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heterociklo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintį
nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo
grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3
nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su
arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

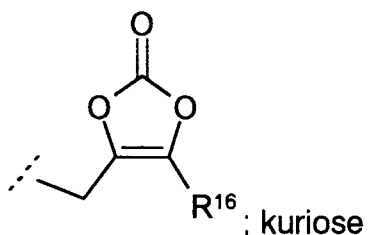
vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^9 yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O
arba $S(O)_p$, ir kuriame kaip pakaitai gali būti -OH, $-O-(C_1-C_6)$ alkilas, -
O-acil-alkilas, NHR^{10} arba arilas;

R^{10} yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

- R^{11} yra vandenilis, 1-10 C atomų turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,
 - (C₁-C₄)alkil-arilo,
 - (C₁-C₄)alkil-(C₁-C₈)alkil-arilo,
 - (C₁-C₈)alkil-biarilo,
 - pakeisto -(C₁-C₈)alkil-arilo,
- kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;
- R^{11a} yra H, -SO₂-C₁-C₆-alkilas, -SO₂-C₁-C₆-alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn arba -alkil-pakeistas arilas, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:
- vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;
- R^{12} yra pasirinktas iš: H, arilo, (C₁-C₁₀)alkilo, aril (C₁-C₆)alkilo-,

C_3-C_{11} cikloalkilo,
 C_3-C_{10} alkilkarboniloksialkilo,
 C_3-C_{10} alkoksikarboniloksialkilo,
 C_2-C_{10} alkoksikarbonilo,
 C_5-C_{10} cikloalkilkarboniloksialkilo,
 C_5-C_{10} cikloalkoksikarboniloksialkilo,
 C_5-C_{10} cikloalkoksikarbonilo,
 ariloksikarbonilo, ariloksikarboniloksi(C_1-C_6 alkilo)-
 arilkarboniloksi(C_1-C_6 alkilo)-,
 C_5-C_{12} alkoksialkilkarboniloksialkilo,
 [5-(C_1-C_5 alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo,
 (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo,
 $(R^{17})(R^{17a})N-(C_1-C_{10} \text{ alkilo})-$, $-CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$,
 $-CH(R^{13})OC(=O)OR^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1-C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1-C_8 alkilo arba C_3-C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1-C_4 alkilo,

C_3-C_8 cikloalkilo,

C_1-C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

C₁-C₈ alkilo, C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2
pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,
C₃-C₈ cikloalkilo,
C₁-C₅ alkoksigrupės,
arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas,

R¹⁷ ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀ alkilo, C₂-C₆ alkenilo,

C₄-C₁₁ cikloalkilalkilo ir aril(C₁-C₆ alkilo);

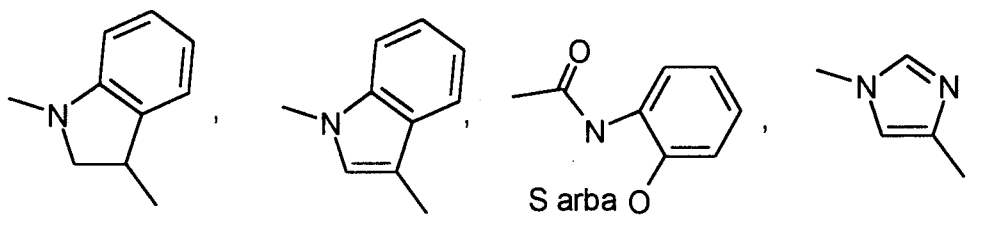
25

A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra $-(\text{CHR}^6)_m-$, $-\text{O}(\text{CHR}^6)_m-$, $-\text{NR}^6(\text{CHR}^6)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{CHR}^6)_m-$,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-arilo}$.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NR}^{11a}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-NR}^{11}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$, $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{NH-aril}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-O-aril}-$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-S-aril}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkenil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkinil}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONR}^{11}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NR}^{11}\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}_2-$, $-\text{R}^{11}\text{NCONR}^{11}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{OCONR}^{11}-$, $-\text{NR}^{11}\text{COO}-$, $-\text{HNSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, $-\text{R}^{11}\text{NCSNR}^{11}-$, $-\text{NHCSNH}-$, $-\text{OCSNR}^{11}-$, $-\text{NR}^{11}\text{CSO}-$, $-\text{NHCNNH}-$, peptidinės jungties imitatoriaus;



D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-10 anglies atomų, kuriame gali būti O, S arba NR^6 , kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes ir aril- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}-$;

p gali būti 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;

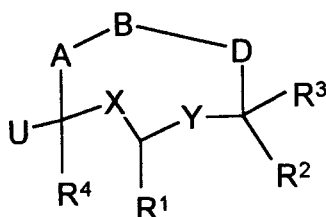
W yra $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$ arba $-\text{NR}^{10}-$;

Y yra pasirinktas iš: $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

[2] Šiame išradime pateikiami (II) formulės:

II formulė



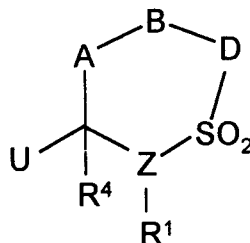
junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

X yra pasirinktas iš CH_2 , NH, NR^5 , $\text{S}(\text{O})_p$ arba O;

U, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} ir p, m, n, A, B, D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A}-\text{B}-\text{D}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y}-\text{C}(\text{R}^1)-\text{X}-\text{C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

[3] Šiame išradime pateikiami (III) formulės:



junginiai.

U yra pasirinktas iš: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{11}$, $-\text{SH}$, $-\text{NHCOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{OH})\text{COR}^{11}$, $-\text{SN}_2\text{H}_2\text{R}^6$, $-\text{SONHR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{NHR}^6$, $-\text{CH}_2\text{SH}$ ir įprasti provaisto dariniai $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{12}$ ir $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$;

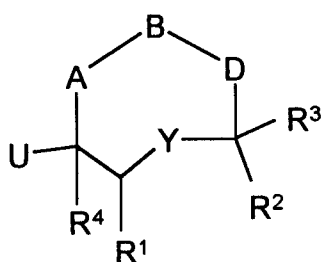
Z yra pasirinktas iš: N arba CH;

R^1 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} , A, B, D yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

[4] Pirmenybė yra teikiama I formulės:

12

I formulė



junginiams arba jų farmaciškai tinkamoms druskos, arba jų provaisto formoms, kuriose:

U yra pasirinktas iš: -CONHOH, -CONHOR¹¹, -N(OH)COR¹¹, -SN₂H₂R⁶, -SONHR⁶, -CO₂H, -CH₂SH, -C(O)NHOR¹² ir įprastų provaisto darinių;

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₀-C₆)alkil-arilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₀-C₆)alkil-arilo,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupės), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,

karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

$-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-arilo},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-pakeisto arilo},$
 $-(C_1-C_4)\text{alkil-aril-}(C_0-C_8)\text{alkil-aril-[S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkilo]},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-biarilo},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-}(C_0-C_8)\text{alkil-arilo},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-}(C_0-C_8)\text{alkil-pakeisto arilo},$
 $-(C_1-C_4)\text{alkil-aril-}(C_0-C_8)\text{alkil-aril-[O-}(C_0-C_8)\text{alkilo]},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-}(C_0-C_8)\text{alkil-biarilo},$
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-}(C_0-C_8)\text{alkil-pakeisto arilo},$
 kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 -alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
 aminogrųpės, monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės,
 acilaminogrųpės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrųpės,
 karboksamidogrųpės arba arilo;

R^2 yra pasirinktas iš H , $-CO_2R^5$, $-CONR^6R^5$, $-CONR^6(OR^5)$, -alkilo,
 -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba
 -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrųpės, ariloksigrųpės
 (tokios kaip fenoksigrųpė), aminogrųpės,
 monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės
 (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrųpė), arilaminogrųpės,
 guanidinogrųpės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,
 merkaptogrųpės, žemesniosios alkiltiogrųpės, ariltiogrųpės
 (tokios kaip feniltio-), karboksigrųpės, sulfonamidogrųpės,
 karboksamidogrųpės arba karboalkoksigrųpės;

R^3 yra pasirinktas iš:

-H, -OH ir $-NH_2$;

kitu atveju R^2 ir R^3 gali sudaryti 3-6-narį sotų, nesotų, arilo, heteroarilo arba
 heterociklinį žiedą;

R^4 yra pasirinktas iš:

-H, -OH ir $-NH_2$;

R^5 yra pasirinktas iš:

$-(CHR^1Y)_n-R^9$, $-C(R^7R^8)_n-W-C(R^7R^8)_m-R^9$,

$-C(R^7R^8)_m-R^9$, $-C(R^7R^8)_m$ -arilo,

$-C(R^7R^8)_m-CONR^7R^8$,

$-C(R^7R^8)_m$ -pakeisto heteroarilo,

$-C(R^7R^8)_m$ -pakeisto heterociklo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintį nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš $-O$, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti $-O-$, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,

acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R⁹ yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba S(O)_p, ir kuriame kaip pakaitai gali būti -OH, -O-(C₁-C₆)alkilas, -O-acil-alkilas, NHR¹⁰ arba arilas;

R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R¹¹ yra vandenilis, 1-10 C atomų turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₄)alkil-(C₁-C₈)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

pakeisto -(C₁-C₈)alkil-arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

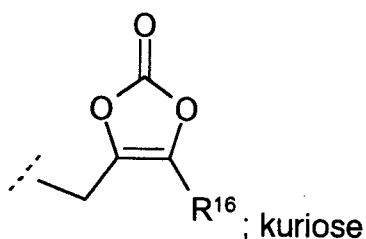
vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, -SO₂-C₁-C₆-alkilas, -SO₂-C₁-C₆-alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn arba -alkil-pakeistas arilas,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1 - C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R^{12} yra pasirinktas iš: H, arilo, (C_1 - C_{10})alkilo, aril (C_1 - C_6)alkilo-, C_3 - C_{11} cikloalkilo, C_3 - C_{10} alkilkarboniloksialkilo, C_3 - C_{10} alkoksikarboniloksialkilo, C_2 - C_{10} alkoksikarbonilo, C_5 - C_{10} cikloalkilkarboniloksialkilo, C_5 - C_{10} cikloalkoksikarboniloksialkilo, C_5 - C_{10} cikloalkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, ariloksikarbonil(C_1 - C_6 alkilo)- arilkarboniloksi(C_1 - C_6 alkilo)-, C_5 - C_{12} alkoksialkilkarboniloksialkilo, [5-(C_1 - C_5 alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo, (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo, (R^{17})(R^{17a})N-(C_1 - C_{10} alkilo)-, $-CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $-CH(R^{13})OC(=O)OR^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1 - C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1 - C_8 alkilo arba C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,

C_3 - C_8 cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1);

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

C₁-C₈ alkilo, C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,

C₃-C₈ cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1);

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas,

R¹⁷ ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀ alkilo, C₂-C₆ alkenilo,
 C₄-C₁₁ cikloalkilalkilo ir aril(C₁-C₆ alkilo);

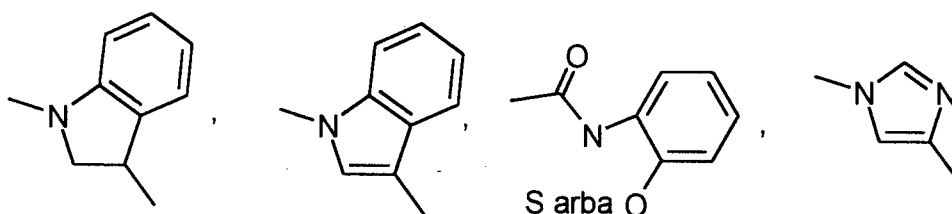
A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie
 duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra -(CHR⁶)_m -, -O(CHR⁶)_m -, -NR⁶(CHR⁶)_m -, -S(O)_p(CHR⁶)_m

-,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima
 šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba -(C₁-C₆)alkil-arilo.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš -NH-, -NR¹¹-, -NR^{11a}-, -O-,
 -S(O)_p-(C₁-C₆)alkil-NH-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-NR¹¹-(C₁-C₆)alkil-,
 -C₁-C₆-NH-aril-, -O-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-O-aril-, -S-(C₁-C₆)alkil-,
 -(C₁-C₆)alkil-S-aril-, -(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkenil-, -(C₁-C₆)alkinil-,
 -CONH-, -CONR¹¹-, -NHCO-, -NR¹¹CO-, -OCO-, -COO-, -OCO₂-,
 -R¹¹NCONR¹¹-, -HNCONH-, -OCONR¹¹-, -NR¹¹COO-, -HNSO₂-,
 -SO₂NH-, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, -R¹¹NCSNR¹¹-, -HNCSNH-,
 -OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -HNCNNH-, peptidinės jungties imitatoriaus;



D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-10 anglies atomų, kuriame gali
 būti O, S arba NR⁶, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, ir
 -(C₁-C₆)alkil-arilas;

p gali būti 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;

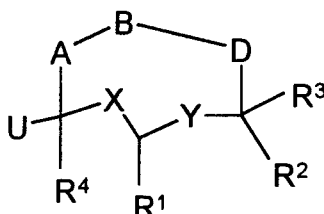
W yra -O-, -S(O)_p- arba -NR¹⁰-;

Y yra pasirinktas iš: $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$,
peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai
nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti
iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-Y-C(R}^1\text{)-C(U)(R}^4\text{)-}$, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

[5] Pirmenybė teikiama šio išradimo II formulės

II formulė



junginiams, jų farmaciškai tinkamoms druskos arba jų provaisto formoms, kuriose:

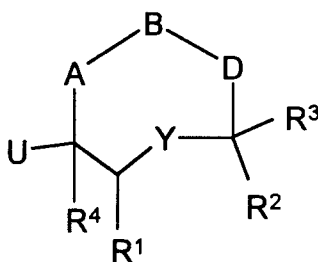
X yra pasirinktas iš CH_2 , NH, S ir O;

U, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} ir p, m, n, A, B, D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-Y-C(R}^1\text{)-X-C(U)(R}^4\text{)-}$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

[6] Tinkamesni yra šio išradimo I formulės

I formulė



junginiai arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba provaisto formos, kuriuose:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CONHOH}$, $-\text{C(O)NHOR}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ ir įprastų provaisto darinių;

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės

(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip

feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,

karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-pakeisto arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{aril-(C}_1\text{-C}_4)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkil-biarilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-pakeisto arilo}$,

$-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil-aril-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-aril-[S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkilo]}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-biarilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8)\text{alkil-pakeisto arilo}$,

-(C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R³ ir R⁴ yra H;

R⁵ yra pasirinktas iš:

-(CHR¹Y)_n-R⁹, -C(R⁷R⁸)_n-W-C(R⁷R⁸)_m-R⁹,

-C(R⁷R⁸)_m-R⁹, -C(R⁷R⁸)_m-arilo,

-C(R⁷R⁸)_mCONR⁷R⁸,

-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heteroarilo,

-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heterociklo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R⁶ yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintis nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš $-O$, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrųpės arba arilo;

jame gali būti $-O-$, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrųpės, monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrųpės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R^9 yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba $S(O)_p$, ir kuriame kaip pakaitai gali būti $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ alkilas, $-O$ -acil-alkilas, NHR^{10} arba arilas;

R^{10} yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R^{11} yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrųpės,

arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, -SO₂-C₁-C₆-alkilas, -SO₂-C₁-C₆-alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn,

kur pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R¹² yra pasirinktas iš: H, arilo, (C₁-C₁₀)alkilo,

aril (C₁-C₆)alkilo-,

C₃-C₁₁ cikloalkilo,

C₃-C₁₀ alkilkarboniloksialkilo,

C₃-C₁₀ alkoksikarboniloksialkilo,

C₂-C₁₀ alkoksikarbonilo,

C₅-C₁₀ cikloalkilkarboniloksialkilo,

C₅-C₁₀ cikloalkoksikarboniloksialkilo,

C₅-C₁₀ cikloalkoksikarbonilo,

ariloksikarbonilo, ariloksikarbonil(C₁-C₆ alkilo)-

arilkarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)-,

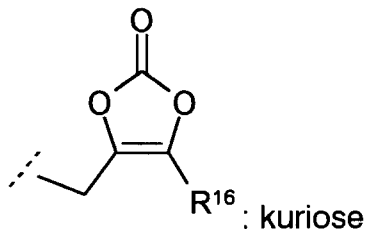
C_5-C_{12} alkoksialkilkarboniloksialkilo,

[5-(C_1-C_5 alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo,

(5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo,

$(R^{17})(R^{17a})N-(C_1-C_{10}$ alkilo)-, $-CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$,

$-CH(R^{13})OC(=O)OR^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1-C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1-C_8 alkilo arba C_3-C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1-C_4 alkilo,

C_3-C_8 cikloalkilo,

C_1-C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5$ alkilas), $-S(=O)(C_1-C_5$ alkilas),

$-SO_2(C_1-C_5$ alkilas), $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$ $(2v+1)$,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5$ alkilas), $-S(=O)(C_1-C_5$ alkilas),

$-SO_2(C_1-C_5$ alkilas), $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$ $(2v+1)$;

R^{15} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 alkilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,
 C_3 - C_8 cikloalkilo,
 C_1 - C_5 alkoksigrupės,
arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,
 $-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,
 $-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,
 $-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$
 $(2v+1)$,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,
 $-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,
 $-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,
 $-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$
 $(2v+1)$;

R^{16} yra C_1 - C_4 alkilas, benzilas arba fenilas,

R^{17} ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_{10} alkilo, C_2 - C_6 alkenilo,
 C_4 - C_{11} cikloalkilalkilo ir aril(C_1 - C_6 alkilo);

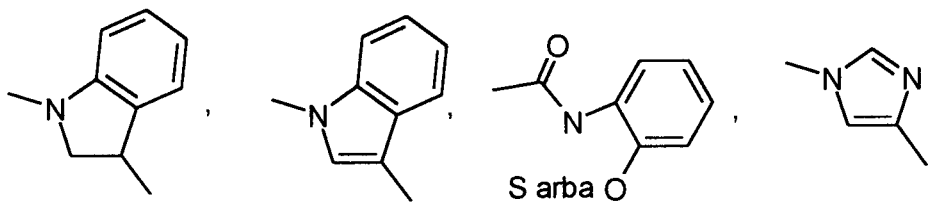
A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra $-(CHR^6)_m$ -, $-O(CHR^6)_m$ -, $-NR^6(CHR^6)_m$ -, $-S(O)_p(CHR^6)_m$ -,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš $-NH$ -, $-NR^{11}$ -, $-NR^{11a}$ -, $-O$ -,
 $-S(O)_p-(C_1-C_6)$ alkil- $NH-(C_1-C_6)$ alkil-, $-(C_1-C_6)$ alkil- $NR^{11}-(C_1-C_6)$ alkil-,
 $-C_1-C_6-NH$ -aril-, $-O-(C_1-C_6)$ alkil-, $-(C_1-C_6)$ alkil- O -aril-, $-S-(C_1-C_6)$ alkil-,

-(C₁-C₆)alkil-S-aril-, -(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkenil-, -(C₁-C₆)alkinil-,
 -CONH-, -CONR¹¹-, -NHCO-, -NR¹¹CO-, -OCO-, -COO-, -OCO₂-,
 -R¹¹NCONR¹¹-, -HNCONH-, -OCONR¹¹-, -NR¹¹COO-, -HNSO₂-,
 -SO₂NH-, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, -R¹¹NCSNR¹¹-, -HNCSNH-,
 -OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -HNCNNH-, peptidinės jungties imitatoriaus;

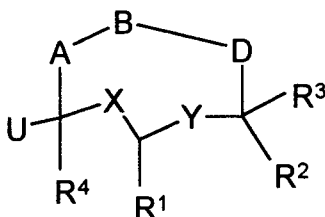


- D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba (C₁-C₆)alkil-;
- p gali būti 0, 1 arba 2;
- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;
- W yra -O-, -S(O)_p- arba -NR¹⁰-;
- Y yra pasirinktas iš: -CONR¹⁰-, -NR¹⁰CO-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰SO₂-, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,
- su sąlyga, kad makrociklė, kurį I formulėje apima -A-B-D-C(R²)(R³)-Y-C(R¹)-C(U)(R⁴)-, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

I formulė apima tik tokius pakaitus, kurie duoda stabilius junginius.

[7] Tinkamesni yra šio išradimo II formulės

II formulė



junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

X yra pasirinktas iš CH_2 , NH , S ir O ;

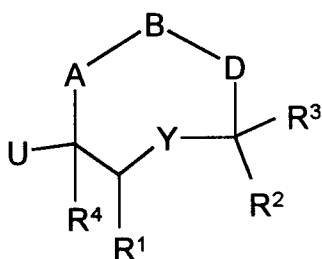
U yra pasirinktas iš $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ir įprastų provaisto darinių;

Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} ir p , m , n , A , B , D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{X-C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

[8] Dar labiau tinkami yra šio išradimo I formulės

I formulė



junginiai arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba provaisto formos, kuriuose:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CONHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ ir įprastų provaisto darinių;

R^1 yra pasirinktas iš:

H ,

$-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-S}(\text{O})_{\text{p}}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-S}(\text{O})_{\text{p}}-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alkil-arilo}$,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

- (C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

- R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R^3 ir R^4 yra H;

R^5 yra pasirinktas iš:

$-(CHR^1Y)_n-R^9$, $-C(R^7R^8)_n-W-C(R^7R^8)_m-R^9$,
 $-C(R^7R^8)_m-R^9$, $-C(R^7R^8)_m$ -arilo,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heteroarilo,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heterociklo,

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintis nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R⁹ yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba S(O)_p, ir kuriame kaip pakaitai gali būti -OH, -O-(C₁-C₆)alkilas, -O-acil-alkilas, NHR¹⁰ arba arilas;

R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R¹¹ yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, žemesnysis alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

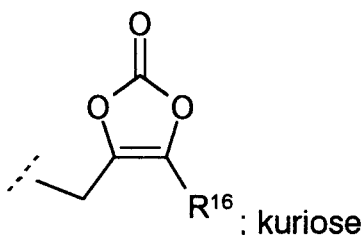
vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, -SO₂-(C₁-C₆)alkilas, -SO₂-(C₁-C₆)alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn, kur pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R¹² yra pasirinktas iš: H, arilo, (C₁-C₁₀)alkilo,

aril-(C₁-C₆)alkilo-,
 C₃-C₁₁ cikloalkilo,
 C₃-C₁₀ alkilkarboniloksialkilo,
 C₃-C₁₀ alkoksikarboniloksialkilo,
 C₂-C₁₀ alkoksikarbonilo,
 C₅-C₁₀ cikloalkilkarboniloksialkilo,
 C₅-C₁₀ cikloalkoksikarboniloksialkilo,
 C₅-C₁₀ cikloalkoksikarbonilo,
 ariloksikarbonilo, ariloksikarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)-
 arilkarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)-,
 C₅-C₁₂ alkoksialkilkarboniloksialkilo,
 [5-(C₁-C₅ alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo,
 (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo,
 (R¹⁷)(R^{17a})N-(C₁-C₁₀ alkilo)-, -CH(R¹³)OC(=O)R¹⁴,
 -CH(R¹³)OC(=O)OR¹⁵ arba



R¹³ yra H arba C₁-C₄ tiesiosios grandinės alkilas;

R¹⁴ yra pasirinktas iš:

H,

C₁-C₈ alkilo arba C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,

C₃-C₈ cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
 -S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
 -SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1);

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

C₁-C₈ alkilo, C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,
 C₃-C₈ cikloalkilo,
 C₁-C₅ alkoksigrupės,
 arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
 -S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
 -SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

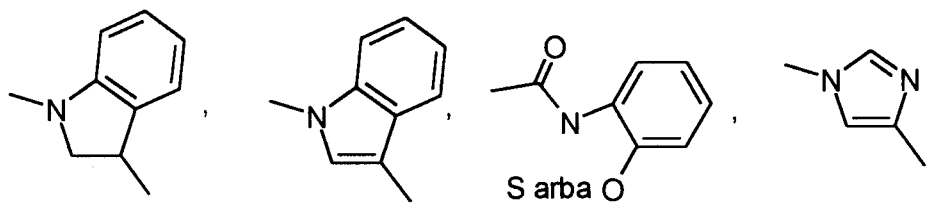
halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
 -S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
 -SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1);

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas;

A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra leistini tik tokie, jeigu tokios kombinacijos duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta).

A gali būti $-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$, $-S-(CH_2)_m-$, $-NR^6-(CH_2)_m-$;

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš $-NH-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11a}-$, $-O-$, $-S(O)_p-(C_1-C_6)alkil-NH-(C_1-C_6)alkil-$, $-(C_1-C_6)alkil-NR^{11}-(C_1-C_6)alkil-$, $-C_1-C_6-NH-aril-$, $-O-(C_1-C_6)alkil-$, $-(C_1-C_6)alkil-O-aril-$, $-S-(C_1-C_6)alkil-$, $-(C_1-C_6)alkil-S-aril-$, $-(C_1-C_6)alkil-$, $-(C_1-C_6)alkenil-$, $-(C_1-C_6)alkinil-$, $-CONH-$, $-CONR^{11}-$, $-NHCO-$, $-NR^{11}CO-$, $-OCO-$, $-COO-$, $-OCO_2-$, $-R^{11}NCONR^{11}-$, $-HNCONH-$, $-OCONR^{11}-$, $-NR^{11}COO-$, $-HNSO_2-$, $-SO_2NH-$, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, $-R^{11}NCSNR^{11}-$, $-HNCSNH-$, $-OCSNR^{11}-$, $-NR^{11}CSO-$, $-HNCNNH-$ ir peptidinės jungties imitatoriaus;



D yra $-(CH_2)_m-$

p gali būti 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3;

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;

W yra $-O-$, $-S(O)_p-$ arba $-NR^{10}-$;

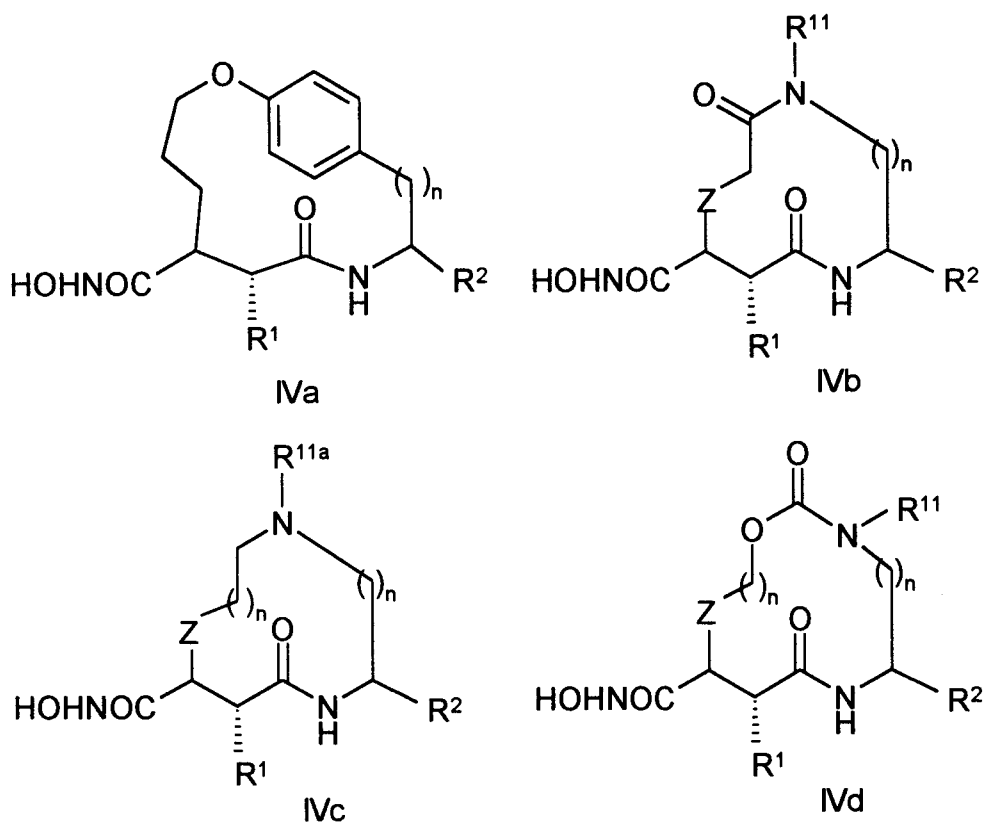
Y yra pasirinktas iš: $-CONR^{10}-$, $-NR^{10}CO-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}SO_2-$, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-A-B-D-C(R^2)(R^3)-Y-C(R^1)-C(U)(R^4)-$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

I formulė apima tik tokius pakaitus, kurie duoda stabilūs junginius.

[9] Patys tinkamiausi šio išradimo junginiai yra IVa, IVb, IVc ir IVd formulių:

IV formulė



junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₀-C₆)alkil-arilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₀-C₆)alkil-arilo,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

akilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės

(tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės

(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupės), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

- (C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

- R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R^5 yra pasirinktas iš:

$-(CHR^1Y)_n-R^9$, $-C(R^7R^8)_n-W-C(R^7R^8)_m-R^9$,
 $-C(R^7R^8)_m-R^9$, $-C(R^7R^8)_m$ -arilo,
 $-C(R^7R^8)_mCONR^7R^8$,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heteroarilo,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heterociklo,

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintį nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu su pakaitais,

kurie yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^9 yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba $S(O)_p$, ir kuriame kaip pakaitai gali būti -OH, $-O-(C_1-C_6)$ alkilas, $-O$ -acil-alkilas, NHR^{10} arba arilas;

- R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;
- R¹¹ yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, žemesnysis alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės,
- (C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės;
- R^{11a} yra H, -SO₂-(C₁-C₆)alkilas, -SO₂-(C₁-C₆)alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn, kur pakaitas yra pasirinktas iš:
- vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;
- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
- p gali būti 0, 1 ir 2;
- W yra -O-, S(O)_p arba NR¹⁰;

Z yra CH₂ arba O;

Y yra pasirinktas iš: -CONR¹⁰-, -NR¹⁰CO-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰SO₂-,
peptidinės jungties imitatoriaus, sotaus, nesotaus arba dalinai sotaus
5-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš
N, O arba S.

I IVa-IVd formules įeina tik tokie pakaitai, kurie sudaro stabilūs junginius.

[10] Ypatingai tinkami šio išradimo junginiai yra I formulės junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, pasirinkti iš:

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-metilkarboksamido)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksimetil)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-benzilkarboksamido)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(hidroksimetil)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-alanin-N-metilamid)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[L-(O-metil) tirozin-N-

metilamid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[L-(O-tret-butil)serin-N-

metilamid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-serin-N-metilamid)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(glicin-N-metilamid)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-alanin-N-metilamid)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(beta-alanin-N-metilamid)-

[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[D-(O-tret-butil)serin-N-metilamid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-serin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-lizin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-valin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-piridil)etilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido (trifluoracetato);

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(4-metil)piperazinilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazolil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-imidazolil)karboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-benzimidazolil)metilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(3-imidazolil)propilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[2-(4-aminosulfonilfenil)etilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(glicin-N,N-dimetilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(1-adamantilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(4-aminoindazolil)karboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N,N-dietilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-izopropilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-ciklopropilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-tretbutilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-izopropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-etil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-ciklopropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-tretbutil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-ciklobutil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-morfolino)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-2-hidroksidimetil-etil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-etilmetilpropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-dimetilpropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-(di-2-hidroksimetil)etilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(4-hidroksi-piperidin)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazolkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[S-(metil)-2-fenilmetilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(karboksimetil)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamido;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(N-metilkarboksamido)-
[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamido;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(glicin-N-metilamid)-
[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-10-t-butoksikarbonil--5,10-diaza-2-(N-
hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-
fenilprop-1-il)ciklotetradekano;

2S,3R,6S-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboks-
amido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano hidrochlorido;

2S,3R,6S-10-acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-
metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano;

2S,3R,6S-10-benzensulfonil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-
(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano;

2S,3R,6S,12(R,S)-10-acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-
(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)-
ciklotridekano;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(karboksimetil)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(hidroksikarboksil)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-metoksil-
etiloksi)karboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-feniletiloksi)karboksi)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(1-(N-metilkarboks-
imido)metilkarboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilamino-
sulfonil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-(N-metilamino-
sulfonil)butilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilamino-
sulfonil)heksilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

m

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(karbometoksi)etil-karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(hidroksikarbonil)etil-karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksi-karbonil)karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitinkarboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochlorido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksi-karbonil)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochlorido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-lizinkarboksamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-serin(O-tret-butil)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(D-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(glicin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(benzilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-feniletikarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-difeniletikarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(2-piridil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-sulfonilamino-fenil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(3,4-dimetoksi-fenil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-morfolino)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(4-morfolino)propilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochlorido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-imidazolil)propilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-imidazolil)propilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido trifluoracetato;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(cikloheksilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-metilpiperazin-1-ilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-dimetilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(N-metilkarboksamido)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[N-(2-piridil)metilkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetato;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[2-(5-metiltiazolil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(2-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(3-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(4-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-

2-[4-(N-etoksikarbonil)piperidinkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[4-hidroksicikloheksilkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N-metilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N,N-dimetilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-2-piridilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(3,4,5,6-tetrahidropiridil)amid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-(4-hidroksi)piperidinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-pirolidinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-morfolinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-(4-metil)N-piperazinilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetato;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(5-metil)thiazolilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetato;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-2-[glicin-N-morfolinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido;

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(glicin-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(N^ε-H-L-lizin-α-N-H-amidotrifluoracetat) -11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-alanin-α-N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(β-alanin-N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-mezitilensulfonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-t-butiloksikarbonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido hidrochlorido);

5S,8R,9S-6-aza-2,7-diokso-5-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-8-izobutilciklododekan-9-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-7-N-bezensulfonil-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-(p-amino-N-bezensulfonil)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-trifluormetansulfonil)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-(N-metil-imidazolsulfon-4-il)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-norleucin-α-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-serin-α-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(glicin-N-dimetilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12(R)-izobutilciklotridekan-2(S)-(glicin-N-1,2-etilendiamin-N',N'-dimetilamid)-11(S)-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(glicin-N-morfolinoamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-leucin- α -N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-treonin- α -N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamido).

Šiame išradime buvo atrasta, kad aukščiau aprašyti junginiai yra naudingi kaip metalproteinazių, įskaitant agrekanazę ir TNF-C, inhibitoriai, ir kaip aprašyta aukščiau, tinka reumatinio artrito, osteoartrito ir panašių uždegiminių susirgimų gydymui. Šie junginiai inhibuoja TNF gaminimąsi gyvuliukų modeliuose ir tinka ligų, kuriose tarpininkauja TNF, gydymui.

Šiame išradime taip pat siūlomi osteo- ir reumatinio artrito ir panašių aukščiau aprašytų susirgimų gydymo būdai, pacientui skiriant aukščiau aprašytų I-IV formulių junginio farmaciškai arba terapiškai efektyvų arba priimtina kiekį. Priimama, kad terapiškai efektyvus kiekis yra toks šio išradimo junginio kiekis, kuris inhibuoja tikslinį fermentą, arba gydo osteo- arba reumatinio artrito, arba panašaus susirgimo simptomus paciento organizme.

Šio išradimo junginius taip pat galima vartoti kombinacijoje su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų. Šio išradimo I-IV formulių junginių vartojimas kombinacijoje su tokiu papildomu terapiniu agentu gali turėti privalumą prieš atskirų junginių ir agentų vartojimą, kadangi galima vartoti mažesnes kiekvieno jų dozes. Mažesnės dozės sumažina pašalinių efektų galimybę ir todėl padidina saugumo ribas.

Terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia I-IV formulės junginio kiekį, kuris, jeigu jis skiriamas vienas arba kombinacijoje su papildomu terapiniu agentu ląstelei arba žinduoliui, veiksmingai inhibuoja tikslinį fermentą, apsaugodamas arba pagerindamas uždegiminio susirgimo būklę arba sulaukydamas ligos progresavimą.

Terminas "vartojama kombinacijoje" arba "kombinuota terapija" reiškia, kad I-IV formulių junginys ir vienas arba daugiau papildomų terapinių agentų gydomam žinduoliui yra skiriami kartu. Vartojant kombinacijoje, kiekvienas komponentas gali būti skiriamas tuo pačiu metu arba pakaitomis bet kokia tvarka skirtingu laiku. Tokiu būdu, kiekvienas komponentas gali būti vartojamas atskirai, bet pagal laiką gana artimai, kad būtų pasiekiamas norimas terapinis efektas.

Terminas "stabilus junginys" arba "stabili struktūra" čia reiškia junginį, kuris yra pakankamai atsparus, kad jį būtų galima išskirti pakankamo grynumo laipsnio iš reakcijos mišinio, ir iš jo pagaminti efektyvų terapinį agentą.

Jeigu koks nors kintamasis yra daugiau nei vieną kartą bet kurioje sudedamojoje dalyje arba I-IV formulėse (arbe bet kokioje kitoje čia duotoje formulėje), jo reikšmė kiekvienoje buvimo vietoje yra nepriklausoma nuo reikšmės bet kurioje kitoje buvimo vietoje. Pavyzdžiui, jeigu nurodyta, kad grupėje yra 0-2 pakaitai R^5 , tai minėtoje grupėje gali būti iki dviejų R^5 , ir kiekvienoje buvimo vietoje R^5 yra nepriklausomai pasirinktas iš nurodyto galimų R^5 sąrašo. Be to, pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra leistinos tik tos, kurios duoda stabilus junginius.

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Jeigu nenurodyta kitaip, šis išradimas apima visas chiralines, diastereomerines ir racemines formas. Čia aprašytuose junginiuose taip pat gali būti daug olefinų, $C=N$ dvigubų ryšių ir kitokių geometrinių izomerų, ir šis išradimas apima visus tokius stabilus izomeras. Suprantama, kad šio išradimo junginiuose gali būti asimetriškai pakeisti anglies atomai, ir gali būti išskirtos optiškai aktyvios arba raceminės junginio formos. Specialistams žinoma, kaip galima pagaminti optiškai aktyvias formas, pavyzdžiui, išskyrimo iš raceminių formų arba sintezės iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų būdu. Turimos galvoje junginio visos chiralinės, diastereomerinės, raceminės ir visokios geometrinių izomerų formos, jeigu specialiai nėra nurodyta konkreti stereochemija arba izomerinė forma.

Jeigu parodyta, kad jungtis prie pakaito kerta jungtį, jungiančią du žiedo atomus, tai toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo.

Jeigu pakaitas yra pažymėtas nenurodant atomo, per kurį šis pakaitas yra prijungtas prie I-IV formulės junginio liekanos, tai toks pakaitas gali būti prijungtas per bet kurį atomą tokiame pakaite. Pavyzdžiui, kai pakaitas yra piperazinilas, piperidinilas arba tetrazolilas, jeigu kitaip nenurodyta, ši piperazinilo, piperidinilo arba tetrazolilo grupė gali būti prijungta prie I formulės junginio liekanos per bet kurį šios piperazinilo, piperidinilo arba tetrazolilo grupės atomą.

Pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra leistinos tik tos, kurios duoda stabilus junginius. Stabilus junginys arba stabili struktūra čia reiškia junginį, kuris yra pakankamai atsparus, kad jį būtų galima išskirti pakankamo grynumo laipsnio iš reakcijos mišinio, ir iš jo pagaminti efektyvų terapinį agentą.

Čia naudojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad bet kuris vienas arba daugiau vandenilio atomų prie nurodyto atomo yra pakeisti kuria nors iš nurodytų grupių rinkinio, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas nėra viršytas, ir kad toks pakeitimas duoda stabilų junginį. Jeigu pakaitas yra ketogrupė (t.y. =O), tai prie atomo yra pakeisti 2 vandenilio atomai.

Čia naudojamas terminas "alkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios sotaus alifatinio angliavandenilio grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių (pavyzdžiui, "C₁-C₁₀" reiškia alkilą, turintį nuo 1 iki 10 anglies atomų); be to, "žemesnysis alkilas" reiškia šakotą ir/arba nešakotą alkilo grandinę, sudarytą iš 1-8 anglies atomų; "halogenalkilas" apima ir šakotas, ir tiesiosios grandinės sotaus alifatinio angliavandenilio grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių, kuriose yra 1 arba daugiau halogeno atomų (pavyzdžiui, -C_vF_w, kurioje v = 1-3, o w = 1 - (2v+1)); "alkoksigrupė" reiškia nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per deguonies tiltelį; "cikloalkilas" apima sočias žiedines grupes, įskaitant mono-, bi- arba policiklines žiedines sistemas, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas ir adamantilas; o

“bicikloalkilas” apima sočias biciklines žiedines grupes, tokias kaip [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2.]biciklooktanas ir t.t. Terminas “alkenilas” apima tiesiosios arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau nesočiųjų jungčių anglis-anglis, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokias kaip etenilas, propenilas ir pan; “alkinilas” apima tiesiosios arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau trigubų jungčių anglis-anglis, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokias kaip etinilas, propinilas ir panašios.

Terminas “alkilkarbonilas” apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje. “Alkilkarbonilaminogrupė” apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę prie amino tiltelio, kuris yra prijungtas prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje. “Alkilkarboniloksigrupė” apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą prie karbonilo grupės, o karbonilo grupė yra prijungta per deguonies atomą prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje.

Terminai “alkilenas”, “alkenilenas”, “fenilenas” ir pan. reiškia atitinkamai alkilo, alkenilo ir fenilo grupes, kurios yra prijungtos dviem jungtimis prie I-III formulės struktūros liekanos. Tokie “alkilenas”, “alkenilenas”, “fenilenas” ir pan. kitaip ir ekvivalentiškai gali būti čia pažymėti kaip “-(alkilas)-”, “-(alkenilas)-” ir “-(fenilas)-” ir pan.

Čia naudojamas terminas “halogenas” reiškia fluora, chlorą, bromą ir jodą; o “priešjonis” yra naudojamas mažoms, neigiamo krūvio dalelėms, tokioms kaip chloridas, bromidas, hidroksidas, acetatas, sulfatas ir pan. pažymėti.

Čia naudojamas terminas “karbociklas”, “karbociklinė liekana” arba “karbociklinė žiedinė sistema” reiškia bet kokią stabilų 3-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-14-narį biciklinį arba triciklinį, arba iki 24-narį policiklinį anglies atomų žiedą, ir bet kuris žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis. Tokių karbociklų pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama)

ciklopropilas, ciklopentilas, cikloheksilas, fenilas, bifenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas (tetralinas).

Čia naudojamas terminas "arilas" arba "aromatinė liekana" apima fenilą arba naftilą, o taip pat paprastai vadinamus "heterociklu", "heteroarilu" arba "heterocikliniu" junginius; terminas "arilalkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą per alkilo tiltelį.

Čia naudojamas terminas "heterociklas", "heteroarilas" arba "heterociklinis" reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį žiedą, kuris gali būti dalinai nesotus arba aromatinis, ir kuris yra sudarytas iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir kuriame azoto ir sieros atomai gali būti oksiduoti, o azotas gali būti kvaternizuotas, ir apima bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau minėtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti prijungtas prie jo kokios nors grupės, esančios prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, jeigu gaunama stabili struktūra. Čia aprašyti aromatiniai žiedai gali turėti pakaitus prie anglies arba azoto atomo, jeigu gaunamas junginys yra stabilus. Arilo grupių pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama) piridilas (piridinilas), pirimidinilas, furanilas (furilas), tiazolilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, imidazolilas, tetrazolilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, indolilas, indolenilas, chinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, piperidinilas, 4-piperidonilas, pirolidinilas, 2-pirolidonilas, pirolinilas, tetrahidrofuranilas, tetrahydrochinolinilas, tetrahydroizochinolinilas, dekahydrochinolinilas arba oktahydroizochinolinilas, azocinilas, triazinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, tiofenilas, tiantrenilas, piranilas, izobenzofuranilas, chromenilas, ksantenilas, fenoksatiinilas, 2H-pirolilas, pirolilas, imidazolilas, pirazolilas, izotiazolilas, izoksazolilas, oksazolilas, piridinilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, indolizinilas, izoindolilas, 3H-indolilas, indolilas, 1H-indazolilas, purinilas, 4H-chinolizinilas, izochinolinilas, chinolinilas, ftalazinilas, naftiridinilas, chinoksalinilas, chinazolinilas, cinolinilas, pteridinilas, 4aH-karbazolas, karbazolas, β-karbolinilas, fenantridinilas, akridinilas, permidinilas, fenantrolinilas, fenazinilas, fenarsazinilas, fenotiazinilas,

furazanilas, fenoksazinilas, izochromanilas, chromanilas, pirolidinilas, pirolinilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, piperidinilas, piperazinilas, heksahidropiridazinilas, indolinilas, izoindolinilas, chinuklidinilas, morfolinilas arba oksazolidinilas. Be to, čia įeina ir junginiai su kondensuotais žiedais arba spiro-junginiai, pavyzdžiui, aukščiau minėti heterociklai.

Čia naudojamas terminas "arilas" reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį žiedą, kuris gali būti dalinai nesotus arba aromatinis, ir kuris yra sudarytas iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir kuriame azoto ir sieros atomai gali būti oksiduoti, o azotas gali būti kvaternizuotas, ir apima bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau minėtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti prijungtas prie jo kokios nors grupės, esančios prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, jeigu gaunama stabili struktūra. Čia aprašyti aromatiniai žiedai gali turėti pakaitus prie anglies arba azoto atomo, jeigu gaunamas junginys yra stabilus. Arilo grupių pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama) piridilas (piridinilas), pirimidinilas, furanilas (furilas), tiazolilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, imidazolilas, tetrazolilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, indolilas, indolenilas, chinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, piperidinilas, 4-piperidonilas, pirolidinilas, 2-pirolidonilas, pirolinilas, tetrahydrofuranilas, tetrahydrochinolinilas, tetrahydroizochinolinilas, dekahydrochinolinilas arba oktahydroizochinolinilas, azocinilas, triazinilas, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilas, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilas, tiofenilas, tiantrenilas, piranilas, izobenzofuranilas, chromenilas, ksantenilas, fenoksatiinilas, 2*H*-pirolilas, pirolilas, imidazolilas, pirazolilas, izotiazolilas, izoksazolilas, oksazolilas, piridinilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, indolizinilas, izoindolilas, 3*H*-indolilas, indolilas, 1*H*-indazolilas, purinilas, 4*H*-chinolizinilas, izochinolinilas, chinolinilas, ftalazinilas, naftiridinilas, chinoksalinilas, chinazolinilas, cinolinilas, pteridinilas, 4*aH*-karbazolas, karbazolas, β-karbolinilas, fenantridinilas, akridinilas, permidinilas, fenantrolinilas, fenazinilas, fenarsazinilas, fenotiazinilas, furazanilas, fenoksazinilas, izochromanilas,

chromanilas, pirolidinilas, pirolinilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, piperidinilas, piperazinilas, heksahidropiridazinilas, indolinilas, izoindolinilas, chinuklidinilas, morfolinilas arba oksazolidinilas. Be to, čia įeina ir junginiai su kondensuotais žiedais arba spiro-junginiai, pavyzdžiui, aukščiau minėti heterociklai.

Čia naudojamas terminas "aminorūgštis" reiškia organinį junginį, kuriame yra ir bazinė aminogrupė, ir rūgštinė karboksigrupė. Šis terminas apima gamtines aminorūgštis, kurios, kaip žinoma, atsiranda biologiniu būdu laisvoje arba sujungtoje formoje, bet neatsiranda baltymuose. Šis terminas apima modifikuotas ir nejprastas aminorūgštis, tokias kaip aminorūgštys, aprašytos, pavyzdžiui, Roberts and Vellaccio (1983) *The Peptides*, 5: 342-429 (ši publikacija čia duodama kaip literatūros šaltinis). Modifikuotos arba nejprastos aminorūgštys, kurios gali būti naudojamos šio išradimo praktikoje, apima (bet jomis neapsiribojama) D-aminorūgštis, hidroksiliziną, 4-hidroksiproliną, N-Cbz-blokuotą aminorūgštį, ornitiną, 2,4-diaminosviesto rūgštį, homoargininą, norleuciną, N-metilaminosviesto rūgštį, naftilalaniną, fenilgliciną, β-fenilproliną, tret-leuciną, 4-aminocikloheksilalaniną, N-metil-norleuciną, 3,4-dehidroproliną, N,N-dimetilaminogliciną, N-metilaminogliciną, 4-aminopiperidin-4-karboksirūgštį, 6-aminoheksano rūgštį, trans-4-(aminometil)cikloheksanokarboksirūgštį, 2-, 3- ir 4-(aminometil)benzenokarboksirūgštį, 1-aminociklopentankarboksirūgštį, 1-aminociklopropanokarboksirūgštį ir 2-benzil-5-aminopentano rūgštį.

Čia vartojamas terminas "aminorūgšties liekana" reiškia tą aminorūgšties dalį (kaip čia apibrėžta), kuri yra peptide.

Čia vartojamas terminas "peptidas" reiškia junginį, kuris susideda iš dviejų arba daugiau aminorūgščių (kaip čia apibrėžta), kurios yra sujungtos peptidiniu ryšiu. Terminas "peptidas" taip pat apima junginius, turinčius ir peptidinius ir nepeptidinius komponentus, tokius kaip pseudopeptido arba peptido imitatoriaus liekanos, arba kitokie ne aminorūgščių komponentai. Toks junginys, kuriame yra ir peptidiniai ir nepeptidiniai komponentai taip pat dar gali būti vadinamas "peptido analogu".

Terminas "peptidinė jungtis" reiškia kovalentinį amidinį ryšį, susidariusį atskylant vandens molekulei nuo vienos aminorūgšties karboksigrupės ir antros aminorūgšties aminogrupės.

"Provaistais" laikomi bet kokie kovalentiškai prijungti nešikliai, kurie išskiria aktyvųjį pagrindinį vaistą, kurio formulė I-III *in vivo*, kai šį vaistą duoda žinduoliui. I-III formulių provaistiniai junginiai pagaminami, modifikuojant junginiuose esančias funkcines grupes taip, kad modifikuoti dariniai yra suskaldomi arba įprastai paveikiant, arba *in vivo* iki pagrindinių junginių. Provaistai apima I-IV formulių junginius, kuriuose hidroksilo, amino-, sulfhidrilo arba karboksi- grupės yra prijungtos prie kokios nors grupės taip, kad kai tokį junginį gauna žinduolis, junginys suskyla, atitinkamai susidarant laisvoms hidroksilo, amino- sulfhidrilo arba karboksi- grupėms. Provaistų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) I-IV formulių junginių alkoholinės ir amino funkcinių grupių acetato, formiato ir benzoato dariniai, fosfato esteriai, dimetilglicino esteriai, aminoalkilbenzilo esteriai, aminoalkilesteriai ir I formulės junginių alkoholinės ir fenolinės funkcinių grupių karboksialkilo esteriai, ir pan.

Čia naudojamas terminas "farmaciškai tinkamos druskos" reiškia išradime aprašytų junginių darinius, kuriuose pagrindinis I-IV formulės junginys yra modifikuotas, pagaminant I-IV formulės junginio druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai tinkamų druskų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) bazinių liekanų, tokių kaip aminai, druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis; rūgštinų liekanų, tokių kaip karboksirūgštys, druskos su šarmais arba organinėmis bazėmis ir pan.

I-IV formulių junginių farmaciškai tinkamos druskos apima įprastas netoksiškas druskas arba ketvirtines amonio druskas, gautas iš I-IV formulių junginių, pavyzdžiui, su netoksiškomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos apima druskas su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sulfato, sulfamo, fosfato, nitrato ir pan.; ir druskas, pagamintas su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto, propiono, gintaro, glikolio, stearino, pieno, maleino, obuolių, vyno, citrinos, askorbo, pamo, maleino,

hidroksimaleino, fenilacto, glutamo, benzenkarboksi-, salicilo, sulfanilo, 2-acetoksibenzenkarboksi-, fumaro, toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, etandisulfonrūgštis, oksalo, izetiono ir pan.

Šio išradimo farmaciškai tinkamos druskos gali būti susintetintos iš I-III formulių junginių, kurie turi bazinę arba rūgštinę liekaną įprastais cheminiais metodais. Bendrai imant, druskos yra pagaminamos, veikiant laisvą bazę arba rūgštį stochiometriniais kiekiais arba pertekliumi norimos druskas sudarančios neorganinės arba organinės rūgšties arba bazės tinkamame tirpiklyje arba įvairiose tirpiklių kombinacijose.

Farmaciškai tinkamos I-IV formulių rūgščių druskos gaunamos, veikiant reikiamu kiekiu bazės, tokios kaip šarminio arba žemės šarminio metalo hidroksidas, pvz., natrio, kalio, ličio, kalcio arba magnio hidroksidu, arba organine baze, tokia kaip aminos, pvz., dibenziletilendiaminu, trimetilaminu, piperidinu, pirolidinu, benzilaminu ir panašiomis, arba ketvirtiniu amonio hidroksidu, tokiu kaip tetrametilamonio hidroksidas, ir pan.

Kaip aukščiau minėta, šio išradimo farmaciškai tinkamas druskas galima pagaminti, veikiant šių junginių laisvos rūgšties arba bazės formas stochiometrinio kiekiu reikiamos atitinkamai bazės arba rūgšties vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai pirmenybė teikiama nevandeninei terpei, tokiai kaip eteris, etilacetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašą galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis.

SINTEZĖ

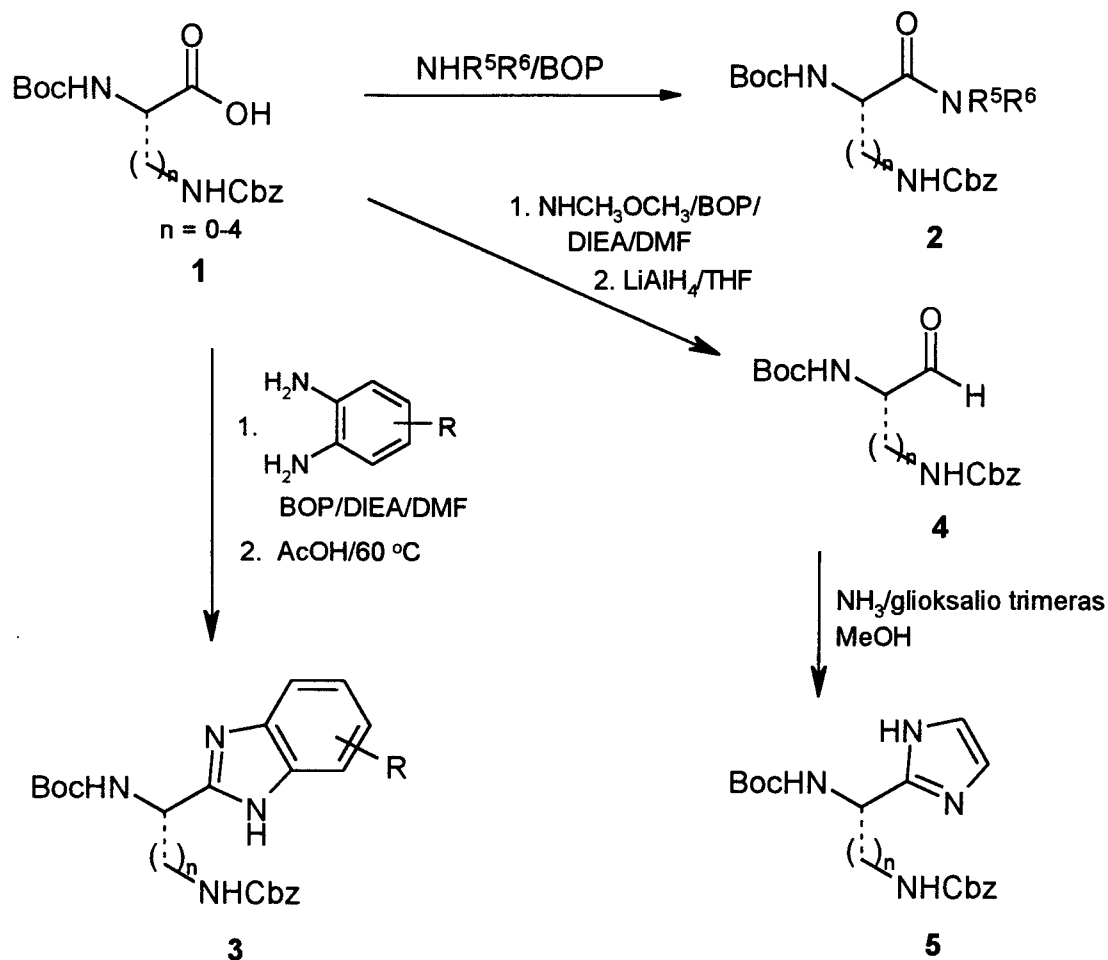
Šio išradimo junginius galima pagaminti įvairiausias organinės sintezės specialistams žinomais būdais. Šio išradimo junginius galima susintetinti, panaudojant žemiau aprašytus būdus, kartu su organinėje sintezėje žinomais metodais arba jų variacijomis, žinomomis šios srities specialistams. Tinkamiausi metodai apima (bet jais neapsiribojama) žemiau aprašytus metodus. Visos čia cituojamos nuorodos yra pridedamos kaip literatūros šaltiniai.

Naujieji šio išradimo junginiai gali būti pagaminti panaudojant šiame skyriuje aprašytas reakcijas ir metodikas. Reakcijos yra atliekamos tirpikliuose, tinkančiuose naudojamiems reagentams ir medžiagoms, ir yra tinkami atliekamiems virsmams realizuoti. Be to, žemiau duodamame sintezės būdų aprašyme reikia suprasti, kad visos pasiūlytos reakcijos sąlygos, įskaitant tirpiklį, reakcijos atmosferą, reakcijos temperatūrą, eksperimento trukmę, ir apdorojimo metodikos, yra pasirinktos taip, kad jos yra standartinės tokiai reakcijai, ir tą lengvai atpažins specialistas. Organinės sintezės specialistui bus aišku, kad įvairiose molekulės dalyse esančios funkcinės grupės turi būti suderinamos su reagentais ir siūlomomis reakcijomis. Tokie apribojimai pakaitų, kurie turi būti suderinami su reakcijos sąlygomis, atžvilgiu yra lengvai suprantami specialistams, ir tada turi būti naudojami kiti metodai.

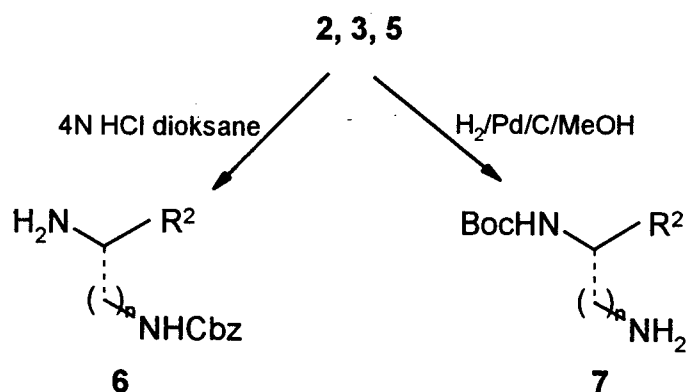
Eilė **21** formulės junginių yra pagaminami 1-5 schemose parodytais metodais. Diblokuota 2,3-diaminopropiono rūgštis, 2,4-diaminosviesto rūgštis, ornitinas arba lizinas (**1** junginys, 1 schema) yra paverčiamas į atitinkamą amidą **2**, panaudojant kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP. Kopuliuojant **1** su diaminobenzenu, po to atliekant reakciją acto rūgštyje 60 °C temperatūroje, gaunamas benzimidazolo analogas **3**. **1** taip pat gali būti paverčiamas aldehidu **4**, kurį paveikus amoniaku ir glioksolio trimeru, gaunamas imidazolo analogas **5**. Deblokavus **2**, **3** ir 5 N^α-Boc grupę rūgštimi, tokia kaip 4N HCl dioksane, gaunamas junginys **6**. Pašalinus **2**, **3** ir 5 šoninės grandinės apsauginę grupę panaudojant hidrinimą, gaunamas junginys **7**.

1 schema

A.



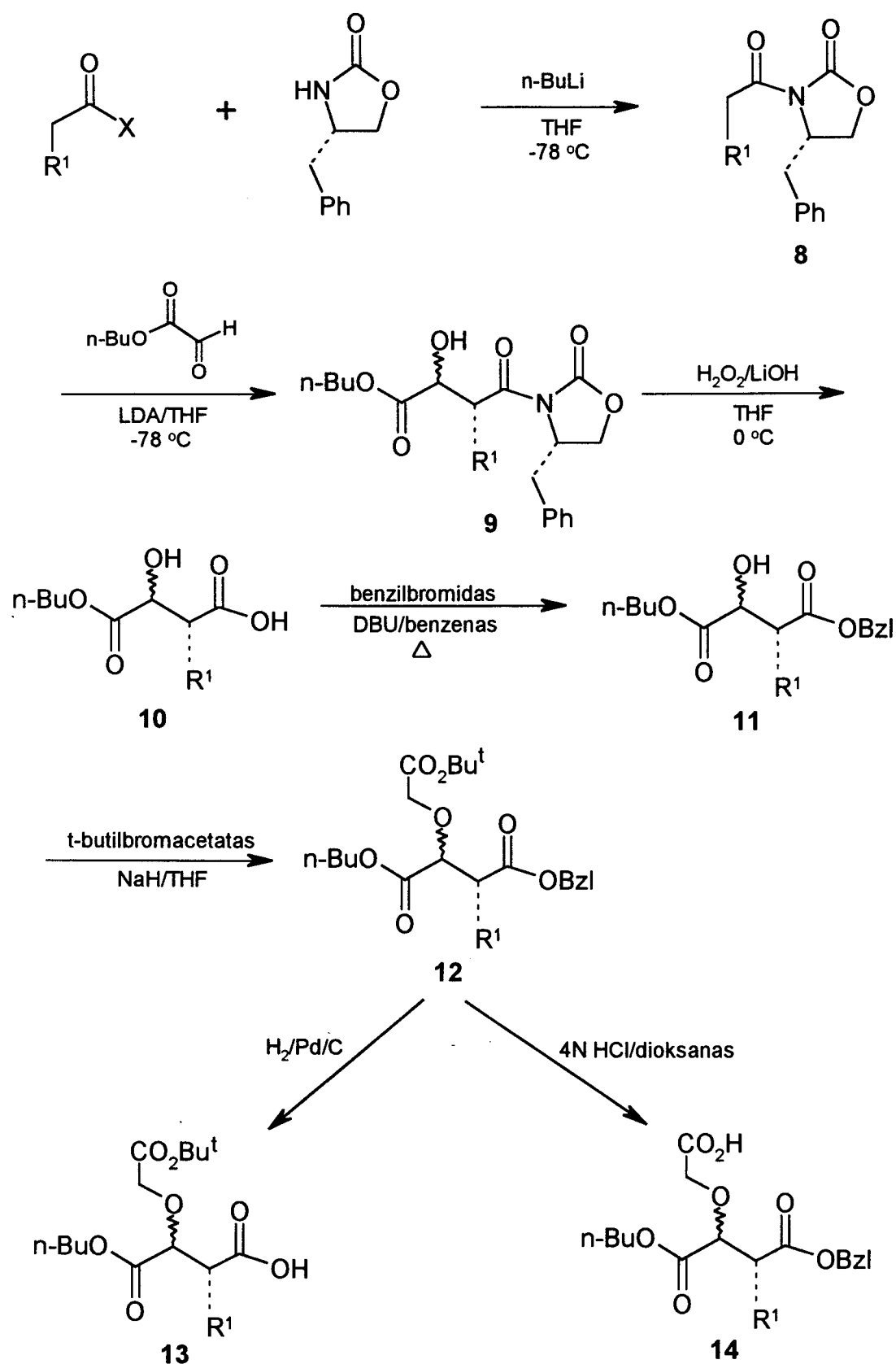
B.



2,3-Dipakeistos gintaro rūgšties dalies sintezė yra aprašyta žemiau duodamoje 2 schemoje. Halogenanhidridas (pvz. $\text{X} = \text{Cl}$) paverčiamas jo

oksazolidono dariniu **8**, panaudojant n-butillitį. Pagal Evanso aldolių reakciją su glioksilatu (*JACS*, 1982, 104, 1737) **8** paverčiamas tarpiniu junginiu **9**. Oksazolidinono grupė pašalinama, panaudojant $\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$, o gauta karboksirūgštis paverčiama benzilo esteriu **11**. **11** alkilinimas t-butilbromacetatu duoda **12** junginį. **12** junginio benzilesterinė grupė pašalinama hidrinant, ir gaunamas **13**. Iš **12** pašalinus t-butilo grupę, gaunamas **14**.

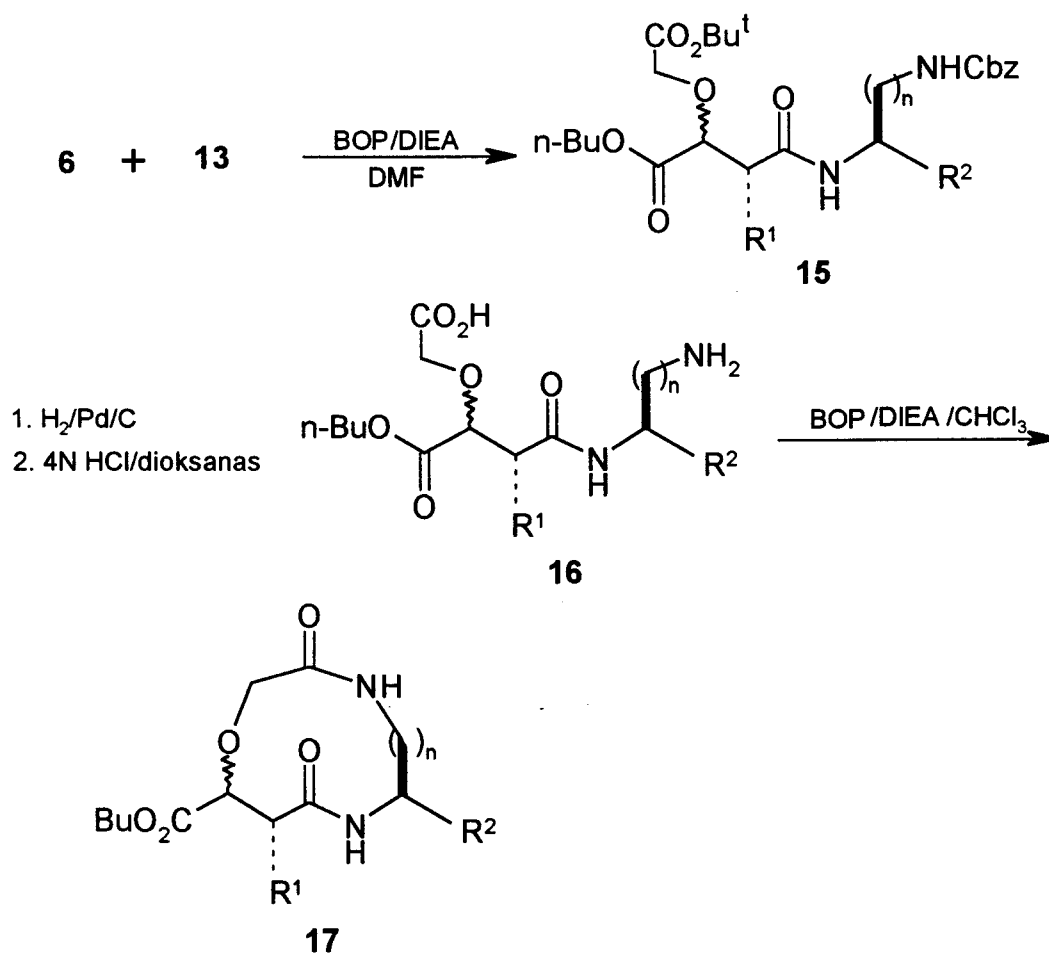
2 schema



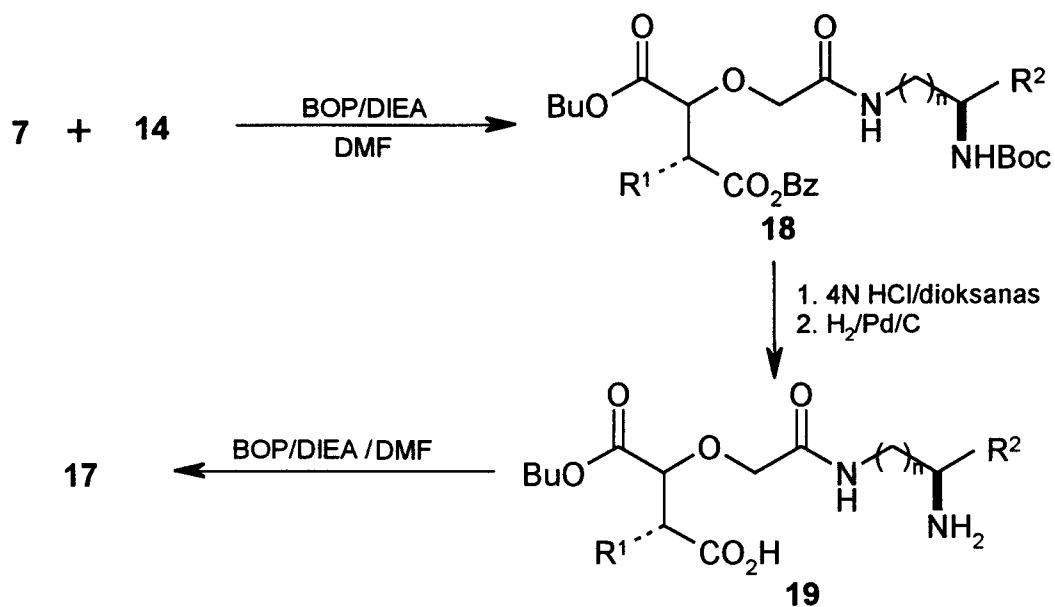
Šios junginių serijos makrociklinio žiedo susidarymą galima atlikti dviem keliais, kaip parodyta žemiau duodamose 3 ir 4 schemose. Tarpinių

medžiagų **6** ir **13** kopuliavimas duoda tarpinę medžiagą **15**. Hidrinant, o po to deblokuojant rūgštimi, gaunamas junginys **16**. **16** junginio ciklinimas, panaudojant kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP, duoda makrociklinį tarpinį junginį **17**. Kitu būdu **17** junginį galima susintetinti, kopuliuojant **7** ir **14**, o po to deblokuojant ir ciklinant, kaip parodyta 4 scheme. Atlikus **17** junginio muilšinimą, atvirkštinių fazių HPLC chromatografijos būdu išskiriami du izomerai **20a** ir **20b**. Du galutiniai produktai **21a** ir **21b** gaunami kopuliuojant **20a** arba **20b** su O-benzilhidroksilamino hidrochloridu, o po to hidrinant.

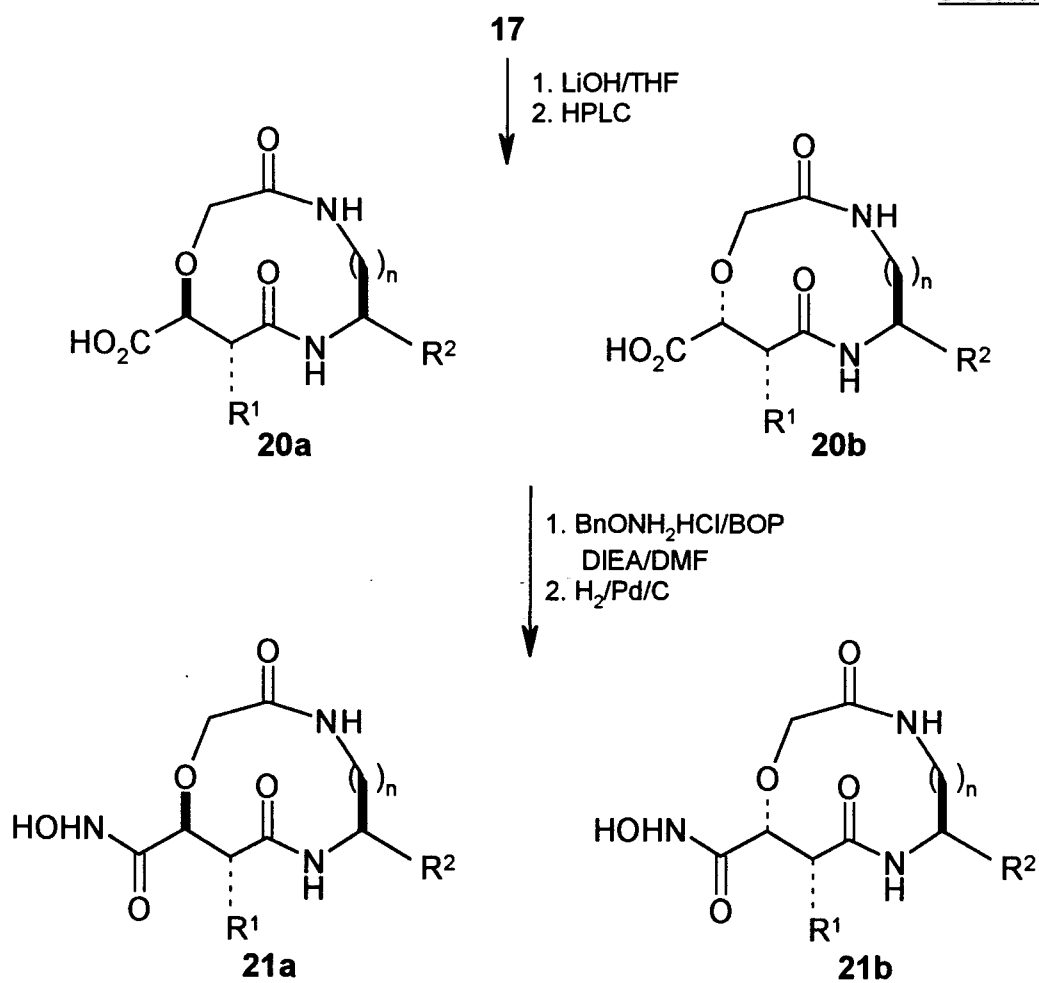
3 schema



4 schema



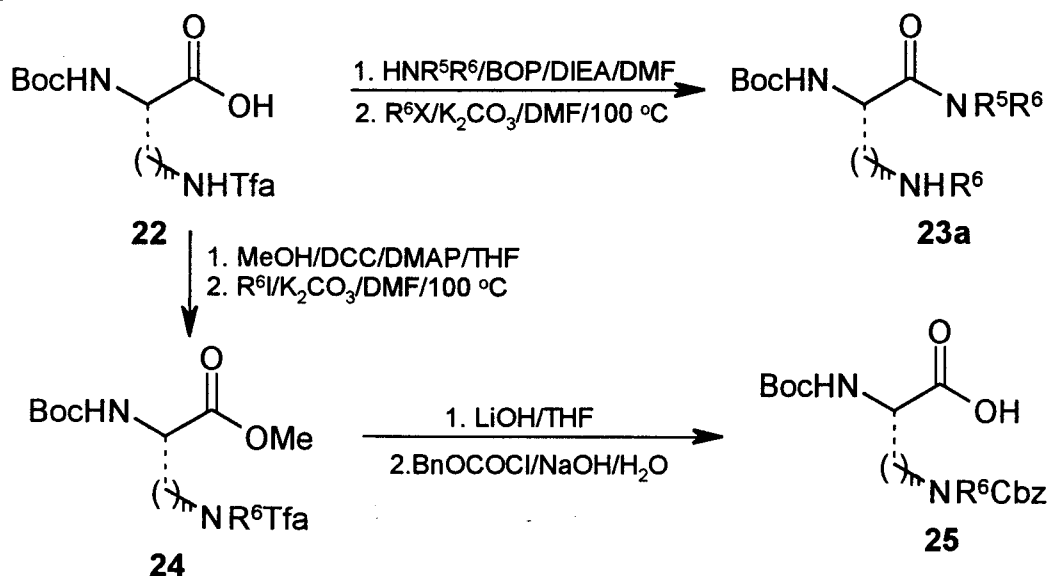
5 schema

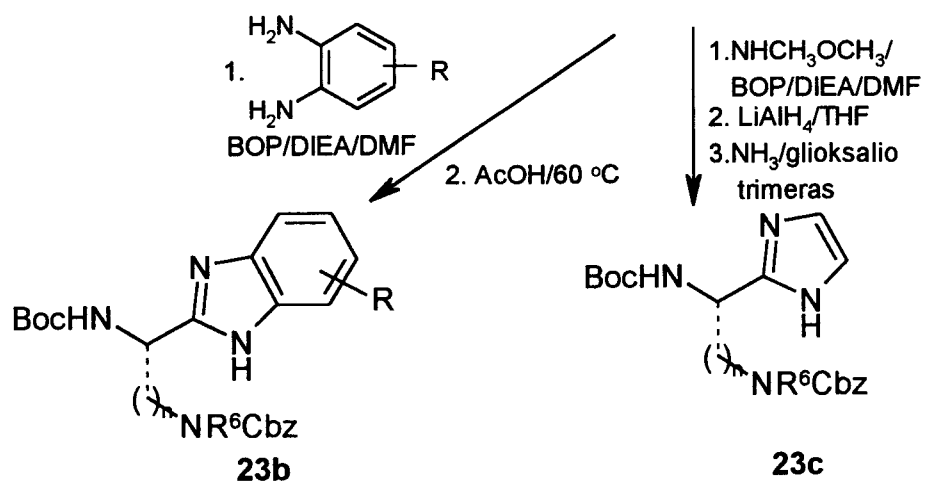


Kita **30** formulės junginių serija yra sintetinama taip, kaip parodyta žemiau duodamose 6 ir 7 schemose. 2,3-Diaminopropiono rūgštis su trifluoracto rūgštimi blokuota šonine grandine, 2,3-diaminosviesto rūgštis, ornitinas arba lizinas **22** kopuliuojami su alkilaminu, po to alkilinama ir gaunamas **23a**. Aminorūgšties darinys **22** taip pat gali būti paverčiamas metilo esteriu; jo alkilinimas duoda **24**. Atskėlus iš **24** junginio TFA grupę, po to užblokavus gauto amino aminogrupę benzilchloroformiatu, gaunamas **25** junginys. **25** gali būti paverstas į benzimidazolo darinį **23b** arba imidazolo darinį **23c**. Atskėlus TFA grupę iš **23a** panaudojant LiOH, arba **23b** Cbz grupę panaudojant hidrinimą, gaunamas tarpinis junginys **26**. Tikslinis junginys **30** yra gaunamas pagal 7 schemoje aprašytas metodikas, kurios yra panašios į metodikas, panaudotas pirmosios serijos **21** junginių sintezėje (4-5 schemas).

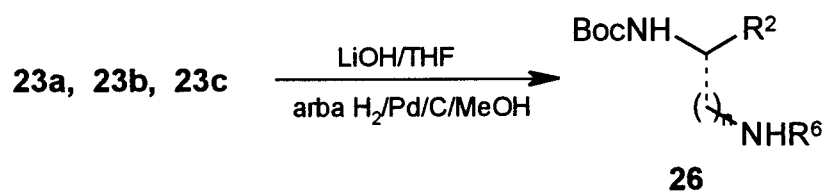
6 schema

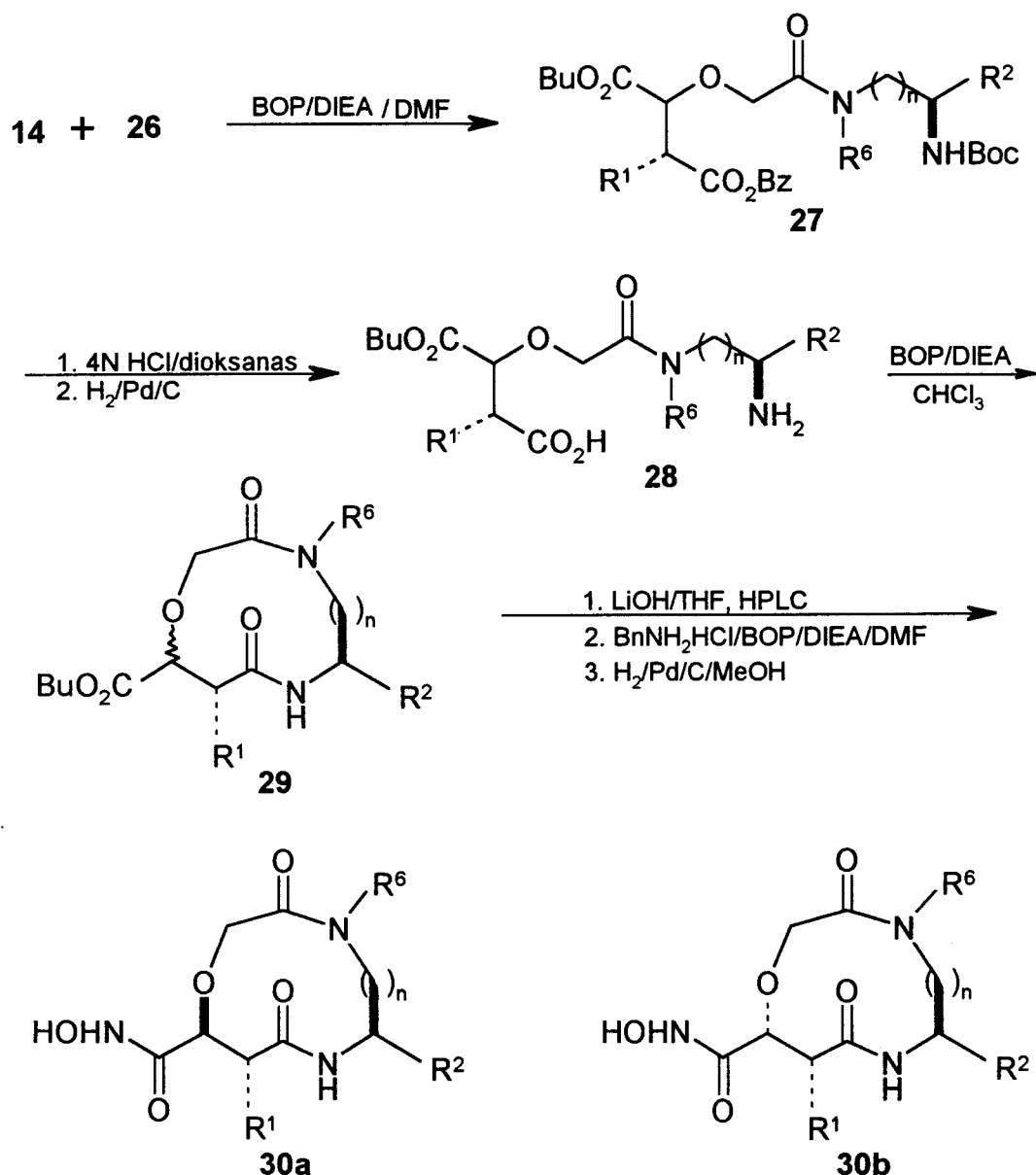
A.





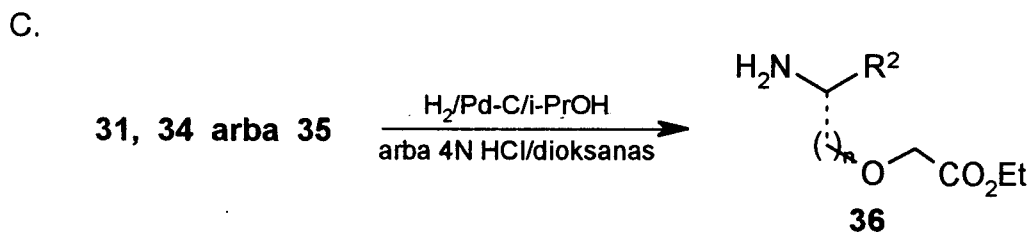
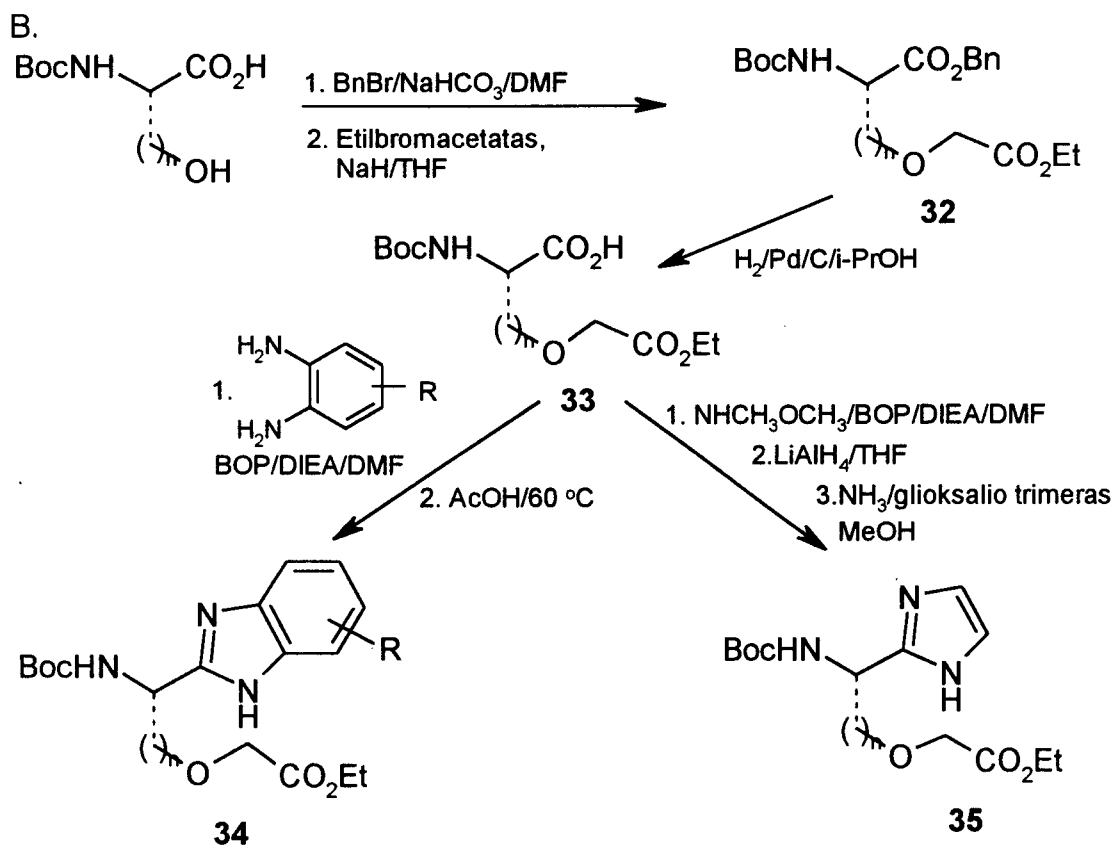
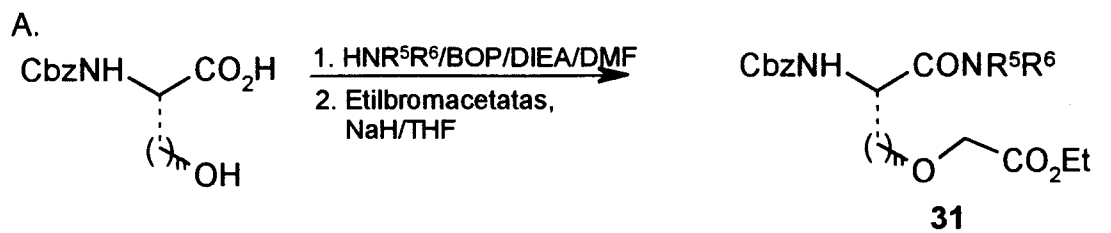
B.

7 schema

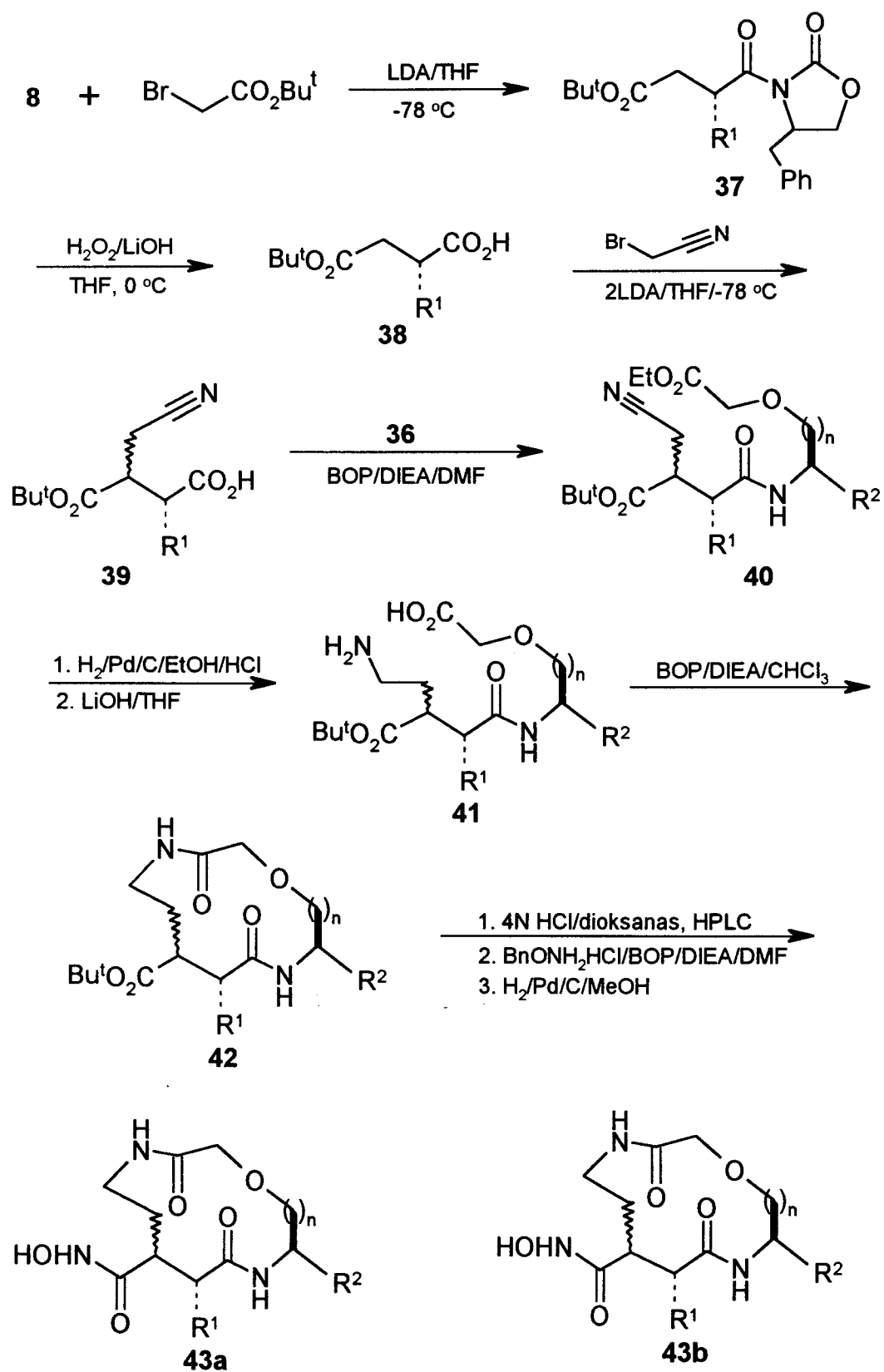


Kita 43 formulės junginių serija yra pagaminama pagal žemiau duodamose 8-9 schemose parodytus metodus. N^α-Cbz-serinas arba homoserinas paverčiamas jo atitinkamu amidu, kuris alkilinamas etilbromacetatu ir gaunamas 31. Kita pradinė medžiaga - N^α-Boc-serinas arba homoserinas paverčiamas benzilo esteriu, kuris taip pat alkilinamas etilbromacetatu ir gaunamas 32. Junginio 32 benzilo esterio grupė pašalinama hidrinant, ir gaunamas 33, kuris gali būti paverčiamas į benzimidazolo darinį 34 arba imidazolo darinį 35. Junginio 31 Cbz grupės deblokavimas hidrinant arba junginių 34 ir 35 Boc grupės atskėlimas naudojant rūgštį, duoda tarpinį junginį 36.

8 schema



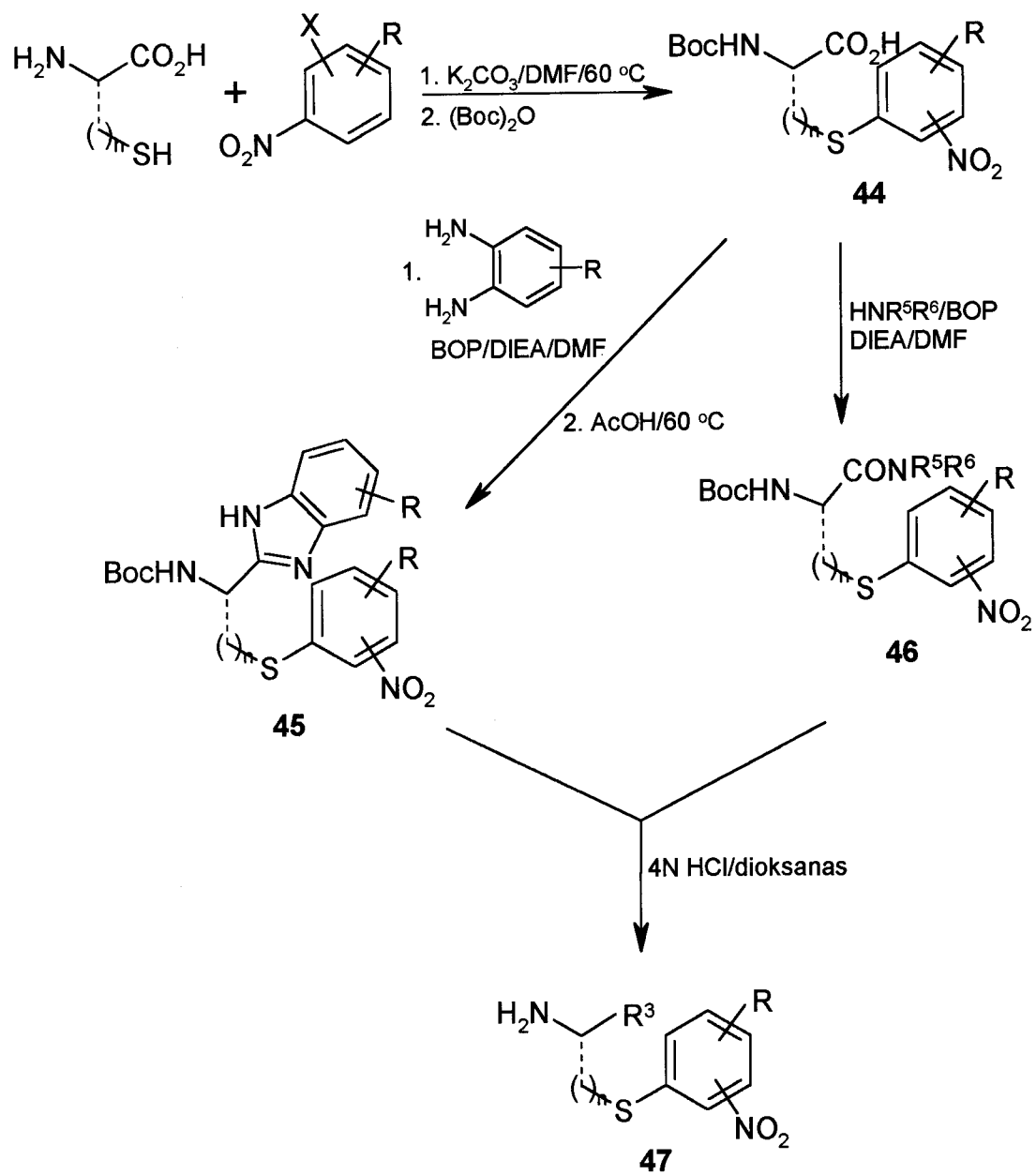
9 schema

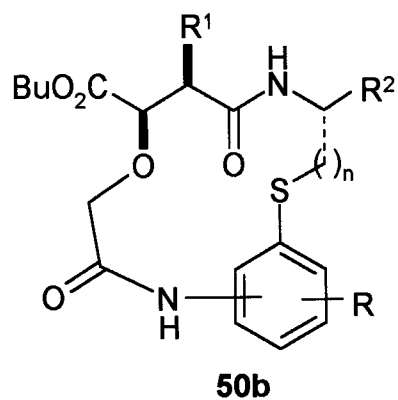
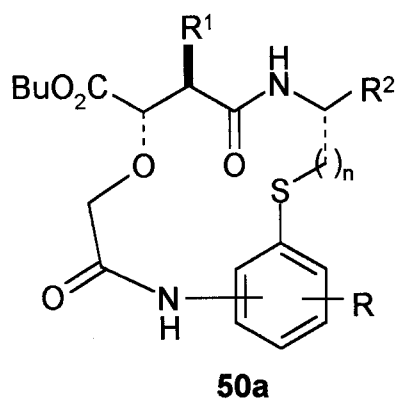
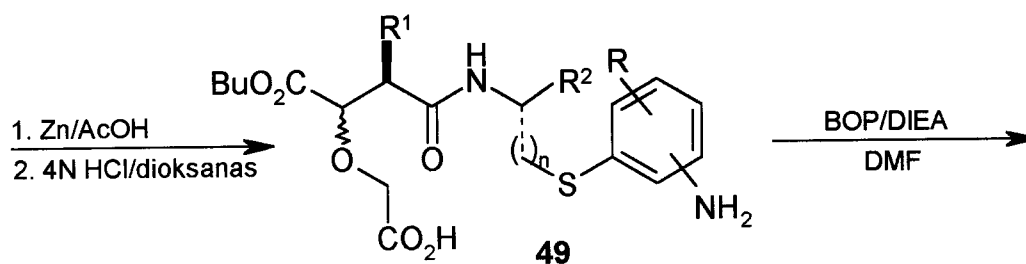
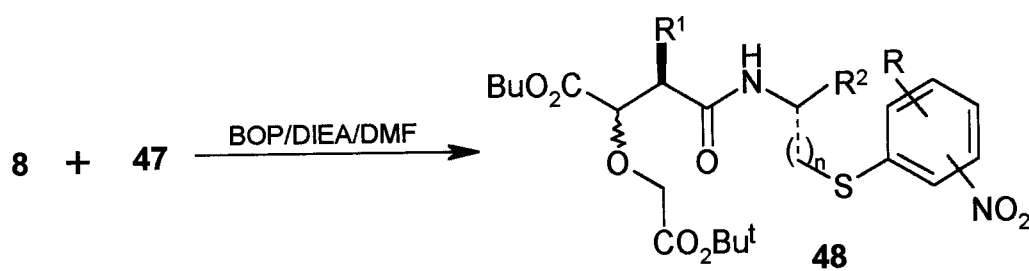


Dipakeisto gintaro rūgšties darinio **39** sintezė yra aprašyta aukščiau duodamoje 9 scheme. Junginio **8** alkilinimas t-butilbromacetatu duoda tarpinį junginį **37**. Junginio **37** pagalbinė grupė pašalinama, o gautos rūgšties **38** alkilinimas bromacetonitrilu duoda dviejų izomerų **39** mišinį. Junginio **39** kopuliavimas su **36**, po to hidrinimas ir muilinimas duoda **41**. Ciklinimas atliekamas panaudojant BOP, ir gaunamas ciklinis junginys **42**. t-Butilo grupė pašalinama panaudojant rūgštį, ir du izomerai atskiriami atvirkštinių fazių HPLC. Kiekvieno izomero karboksirūgštis paverčiama jos atitinkamu O-benzilhidroksamidu, ir po to hidrinant gaunami tiksliniai produktai **43a** ir **43b**.

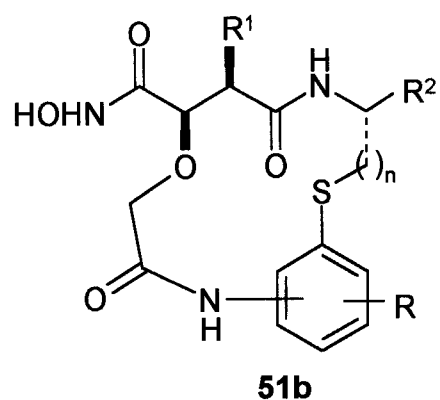
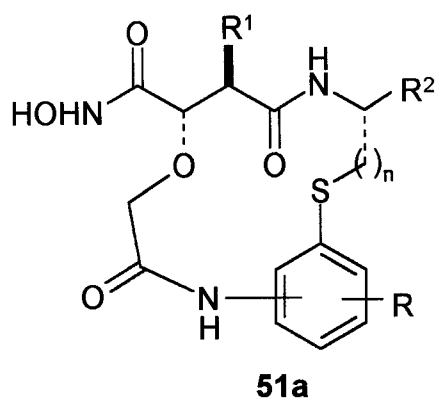
Kita **51** formulės junginių serija yra pagaminama pagal žemiau duodamas 10-11 schemas. Atlikus cisteino arba homocisteino reakciją su halogen-nitrobenzenu, o po to gautą tarpinį junginį paveikus di-t-butildikarbonatu, gaunami N^α-Boc-S-2-nitrofenilcisteinas arba -homocisteinas **44**. **44** paverčiamas amidu **46** arba benzimidazolo dariniu **45**. Junginių **45** ir **46** deblokavimas, panaudojant metodikas su rūgštimis, duoda tarpinį junginį **47**.

Junginio **47** kopuliavimas su rūgštiniu komponentu **8** duoda tarpinį junginį **48**. Nitrogrupė suredukuojama, panaudojant cinką acto rūgšties ir vandens mišinyje, ir panaudojant 4N HCl dioksane, pašalinama t-butilo grupė. Junginio **49** ciklinimas į makrociklą, panaudojant BOP, duoda du izomeras **50a** ir **50b**, kurie atskiriami chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Kiekvieno izomero muilinimas, o po to kopuliavimas su hidroksilaminu duoda tikslinius produktus **51a** ir **51b**.





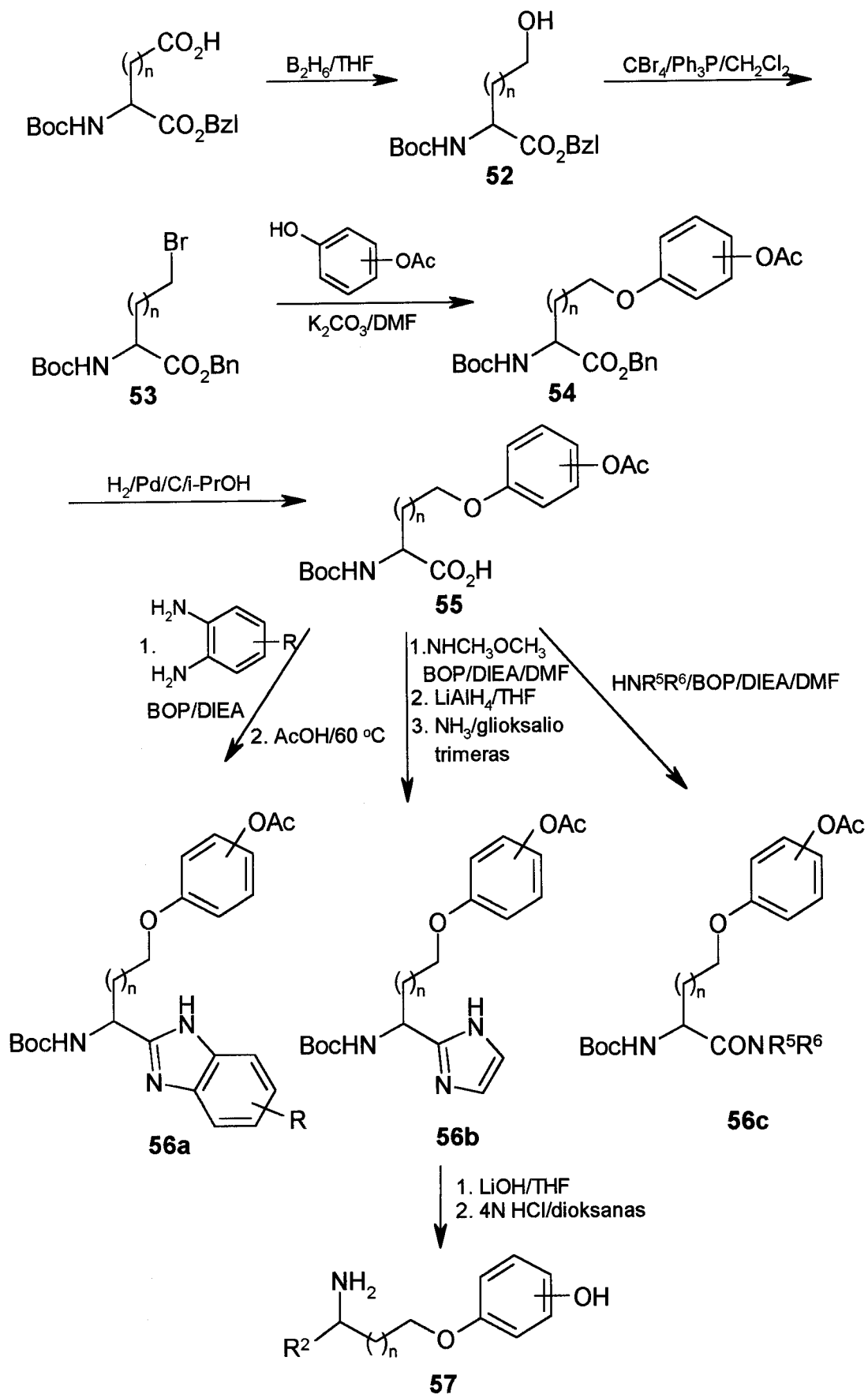
1. LiOH/THF
 2. NH₂OH HCl/BOP/DIEA/DMF



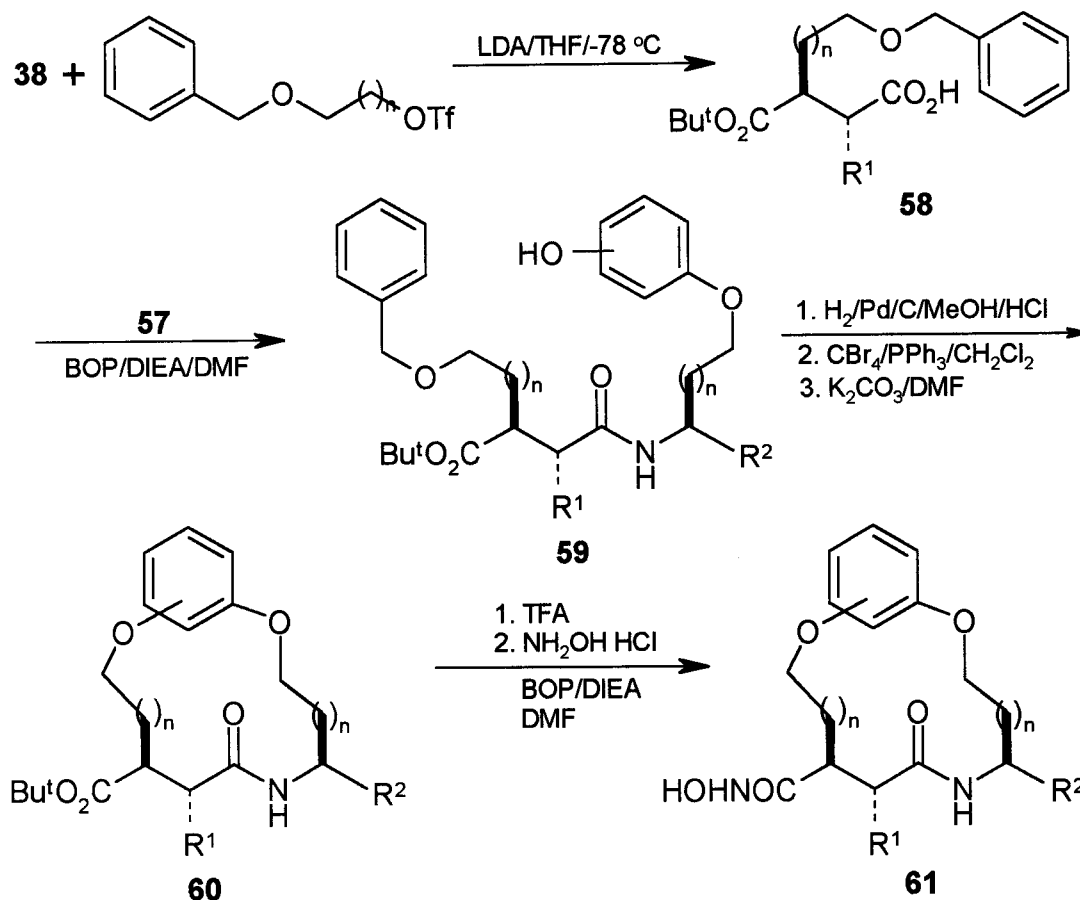
SA

Kita **61** formulės junginių serija yra sintetinama pagal žemiau duotose 12-13 schemose aprašytus būdus. N^α-Boc-asparto rūgšties benzilo esteris arba N^α-Boc-glutamo rūgšties benzilo esteris yra redukuojami iki alkoholio, panaudojant boraną, ir alkoholis paverčiamas bromidu, panaudojant anglies tetrabromidą ir trifenilfosfiną. Junginio **53** reakcija su acetoksifenoliu duoda tarpinį junginį **54**. Benzilo esteris deblokuojamas hidrinant, ir gauta karboksirūgštis paverčiama amidu, benzimidazolu arba imidazolu. Junginiai **56a-56c** muilinami, norint pašalinti acetilo grupę, o po to paveikiami 4N HCl dioksane, norint pašalinti t-butilo grupę, ir gaunamas junginys **57**.

Tarpinio junginio **38** reakcija su triflatu duoda **58**. Kopuliuojant **58** rūgštinį komponentą su **57**, gaunamas **59**. Junginio **59** benzilo grupė pašalinama hidrinant, ir gautas alkoholis paverčiamas bromidu, panaudojant anglies tetrabromidą ir trifenilfosfiną. Gautas tarpinio junginio pavertimas makrocikliniu atliekamas panaudojant kalio karbonatą, ir gaunamas ciklinis produktas **60**. Panaudojant TFA atskeliama t-butilo grupė, ir gauta rūgštis paverčiama hidroksamo rūgštimi, kopuliuojant su hidroksilaminu; susidaro tikslinis produktas **61**.



13 schema

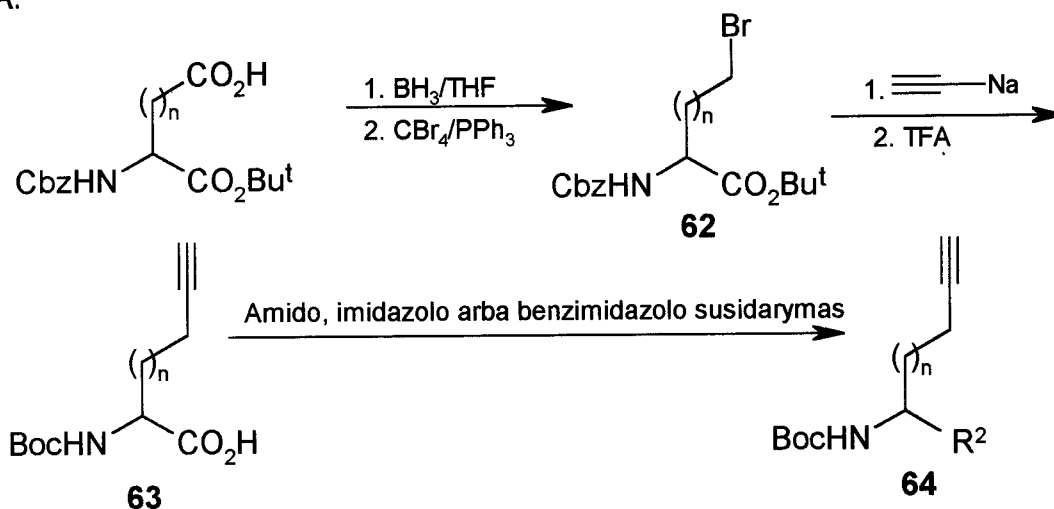


Kita **67b** formulės junginių serija yra pagaminama kaip parodyta žemiau duodamoje 14 schemeje. Asparto arba glutamo rūgšties šoninė grandinė suredukuojama iki alkoholio, kuris paverčiamas bromidu **62**. Junginio **62** reakcija su natrio acetilenidu duoda **63**, kuris yra paverčiamas amido, benzimidazolo arba imidazolo dariniu **64** taip, kaip aprašyta aukščiau.

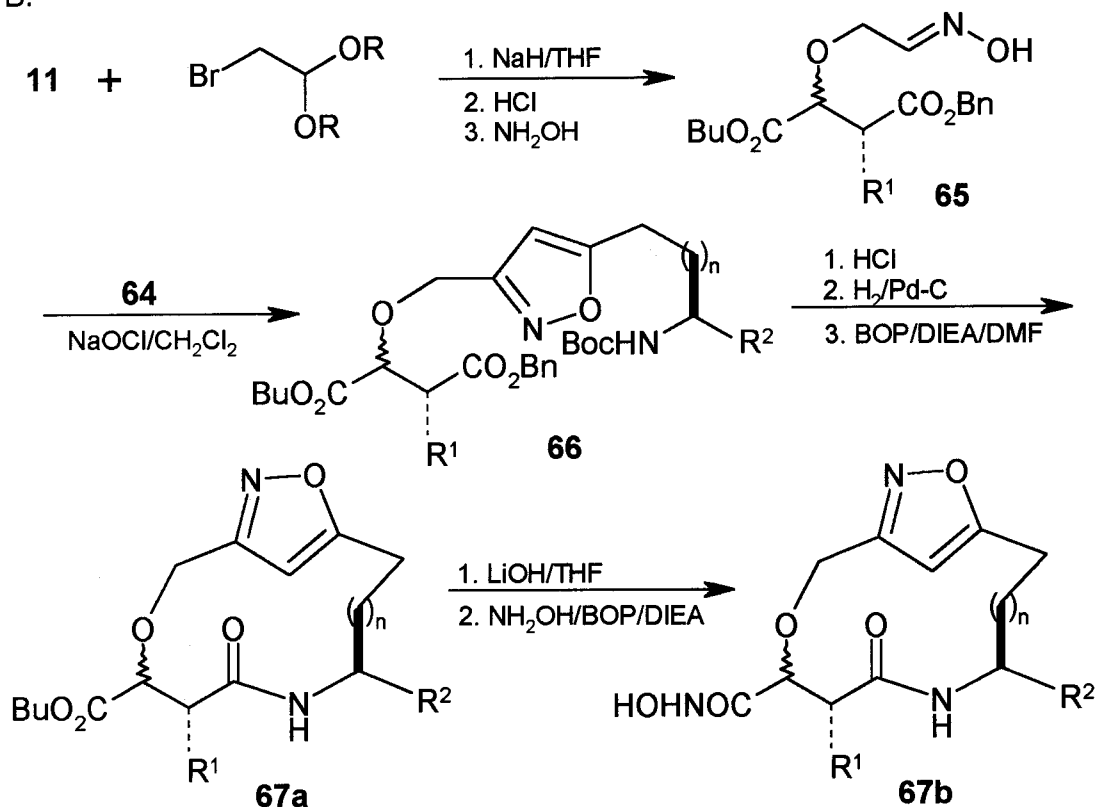
Junginio **11** alkilimas bromacetaliu, po to paveikimas rūgštimi ir reakcija su hidroksilaminu duoda tarpinį junginį **65**. Junginio **65** reakcija su **64**, panaudojant baliklį (NaOCl), duoda izoksazolo darinį **66**. Boc grupės atskėlimas, panaudojant rūgštį, ir Bn grupės pašalinimas, panaudojant hidrinimą, o po to ciklizacija, panaudojant BOP, duoda ciklinį junginį **67a**. Muilimas ir po to kopuliavimas su hidroksilaminu duoda tikslinį junginį **67b**.

14 schema

A.

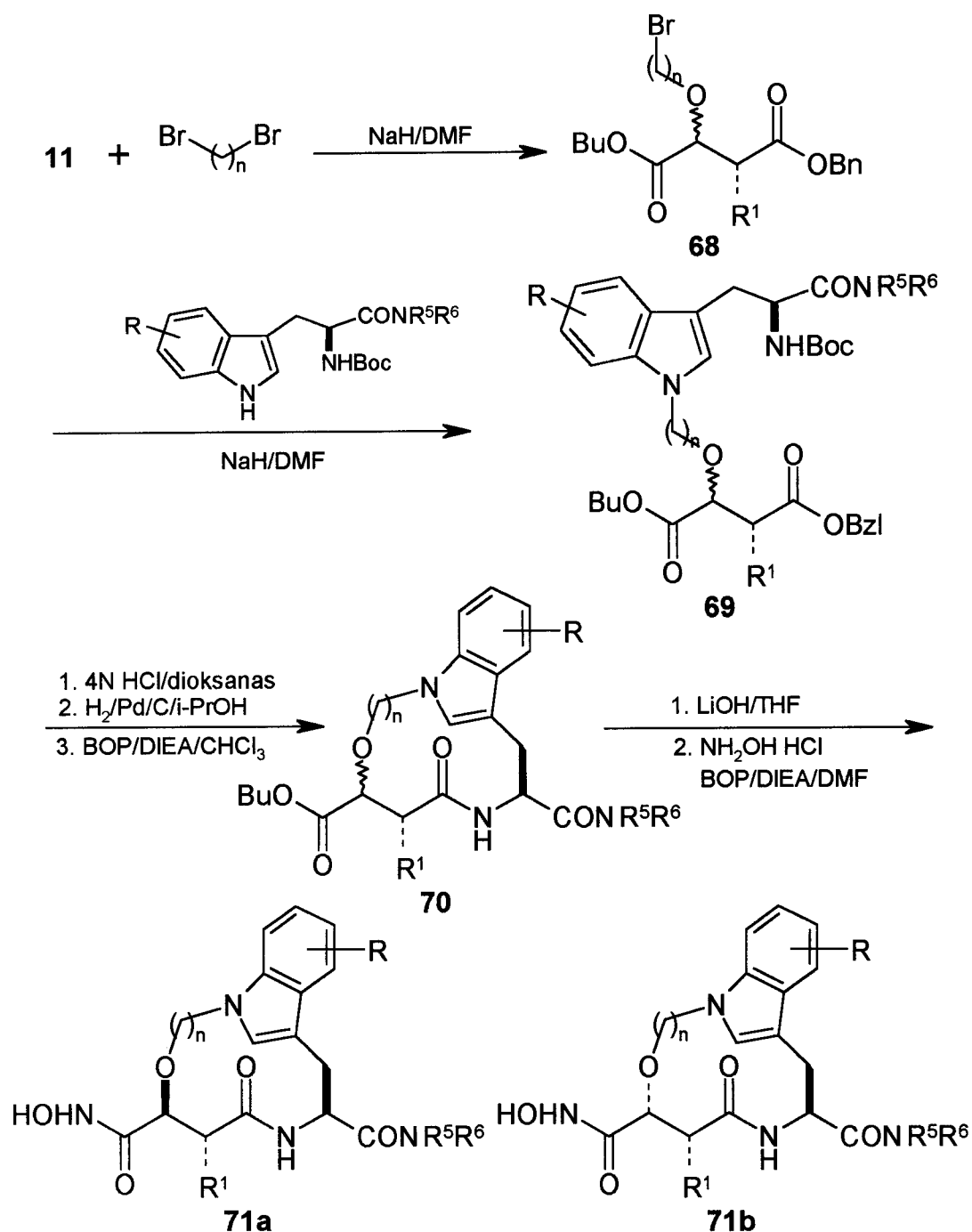


B.



Kita **71** formulės junginių serija yra susintetinama pagal žemiau parodytą 15 schemą. Tarpinio junginio **11** alkilimas dihalogenalkanu duoda **68**. Junginio **68** reakcija su triptofano dariniu duoda **69**. Deblokavus Boc ir Bn grupes ir įvykdžius makrociklo susidarymo reakciją, panaudojant BOP, gaunamas ciklinis junginys **70**. Atlikus muilavimo reakciją ir po to kopuliavimą su hidroksilaminu, gaunami tiksliniai junginiai **71a** ir **71b**.

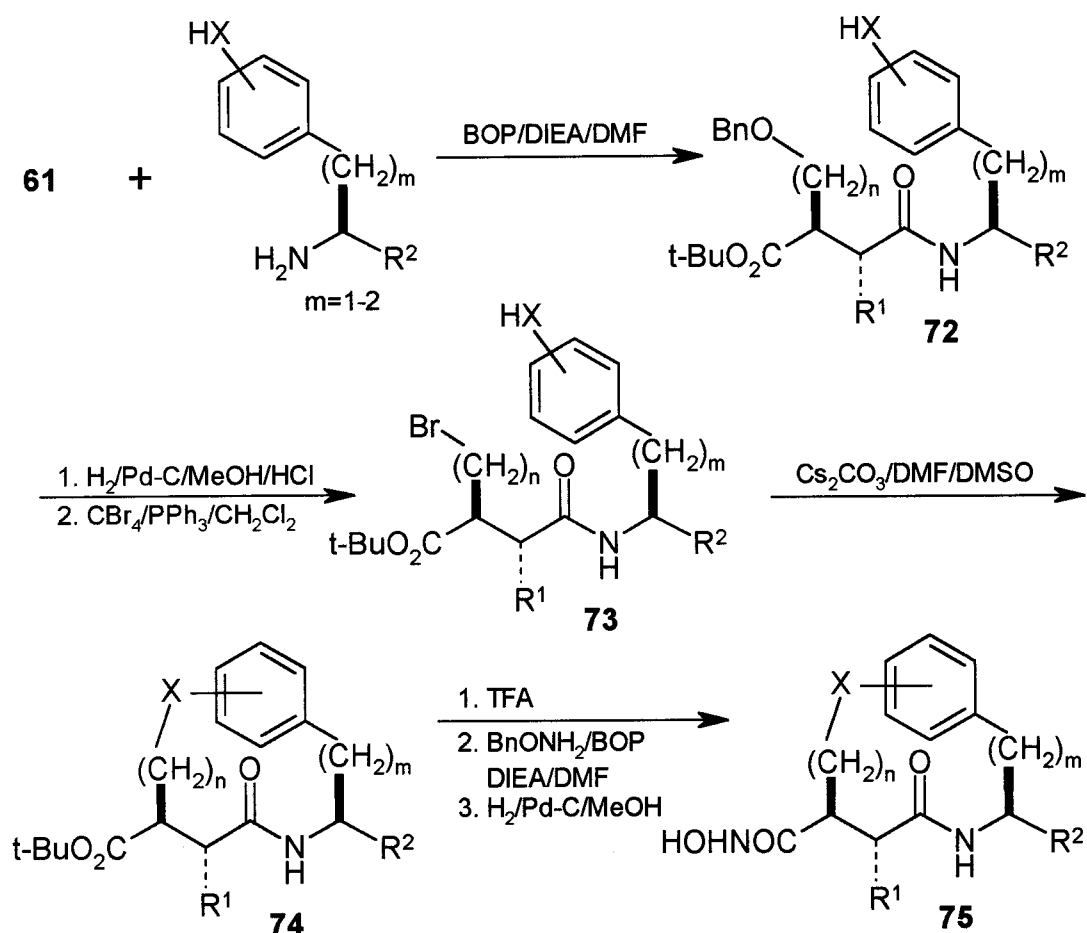
15 schema



75 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau duotą 16 schemą. Sukcinatas 61 gali būti kopuliuojamas su tirozino dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas 72. Benzilo eterio deblokavimas hidrinimo sąlygomis duoda alkoholį, kuris gali būti paverčiamas bromidu 73. Makrociklo sudarymas duoda junginį 74. t-Butilo esteris deblokuojamas susidarant rūgščiai, kuri paverčiama benzilo grupe

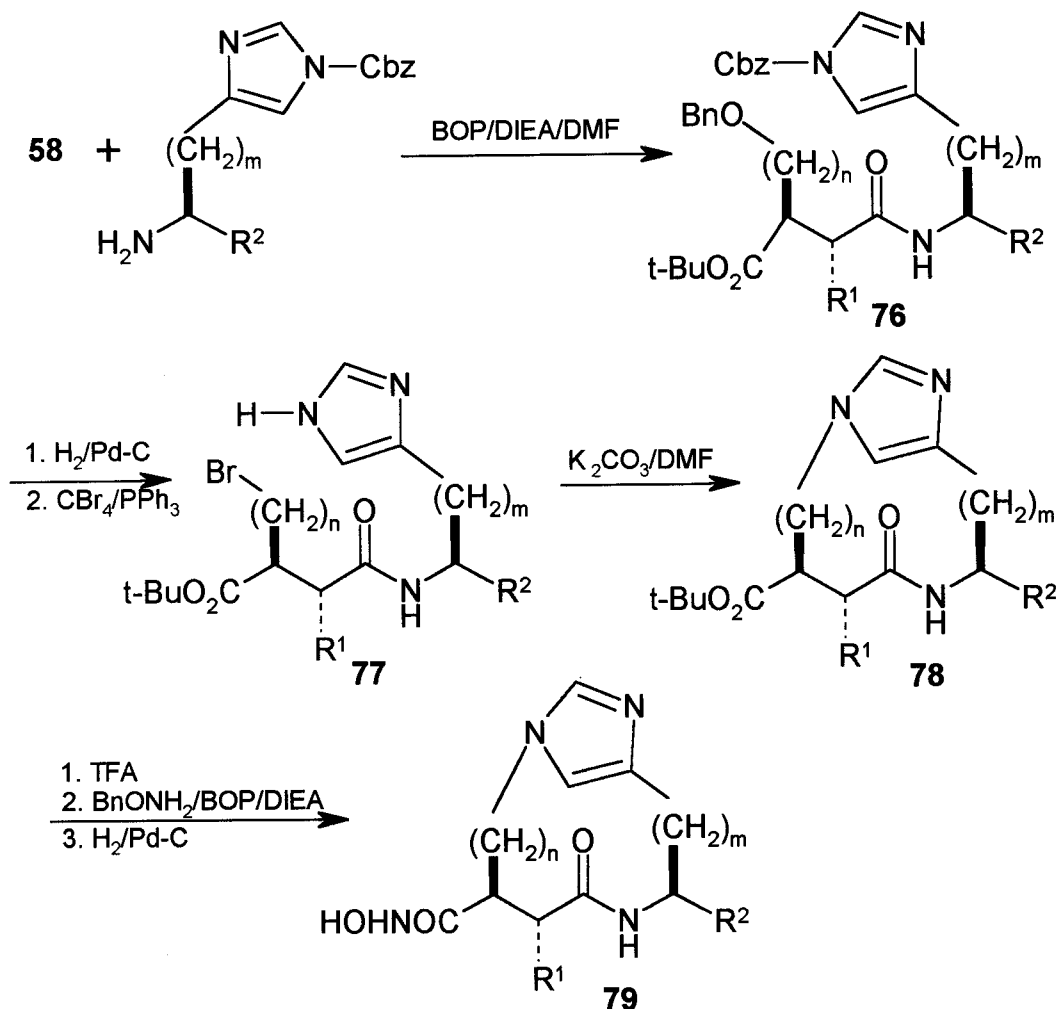
blokuota hidroksamo rūgštimi. Norimas junginys **75** gaunamas deblokuojant hidrinimo būdu.

16 schema



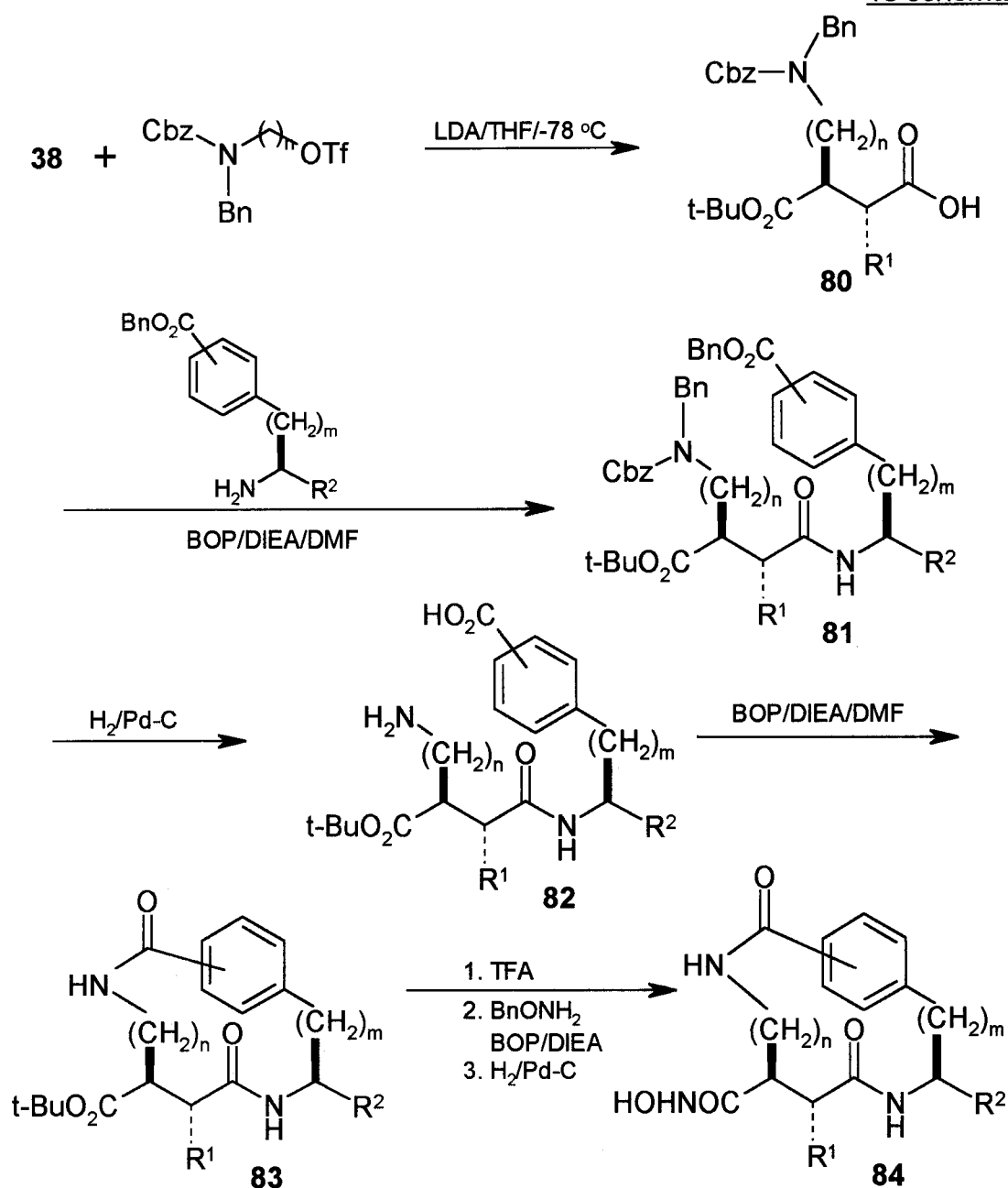
79 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau parodytą 17 schemą. Sukcinatas **61** gali būti kopuliuojamas su histidino dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas **76**. Benzilo karbamato ir benzilo eterio deblokavimas hidrinimo sąlygomis duoda alkoholį, kurį galima paversti bromidu **77**. Makrociklo sudarymas duoda junginį **78**. t-Butilo esteris deblokuojamas susidarant rūgščiai, kuri paverčiama benzilo grupe blokuota hidroksamo rūgštimi. Norimas junginys **79** gaunamas deblokuojant hidrinimo būdu.

17 schema



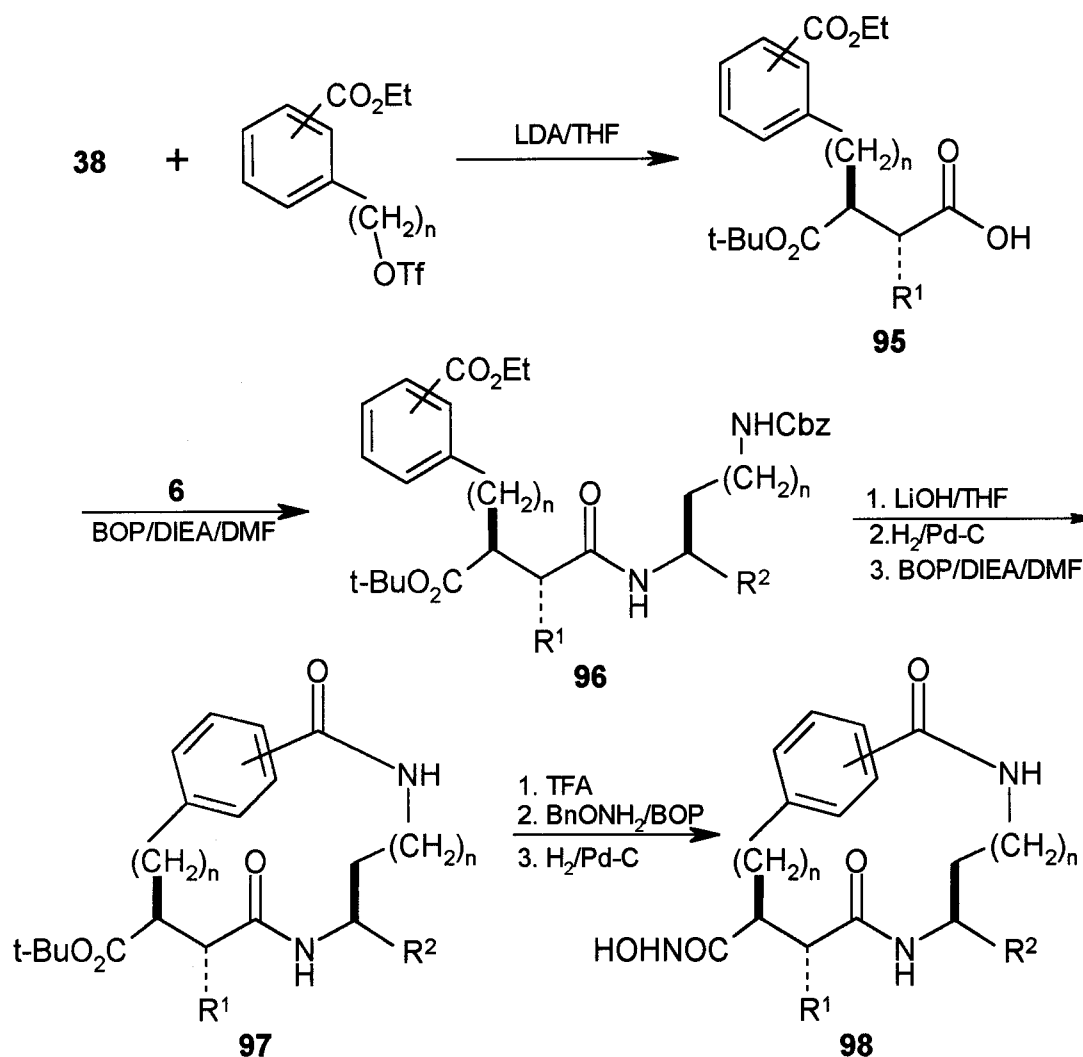
84 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 18 schemą. Sukcinatas **38** gali būti paverčiamas į enoliatą su LDA ir alkilinamas triflatu, gaunant **80**. Ši medžiaga kopuliuojama su fenilalanino dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas **81**. Benzilo grupės deblokavimas hidrinimo sąlygomis duoda aminorūgštį **82**. Makrociklo sudarymas duoda junginį **83**. t-Butilo esteris deblokuojamas susidarant rūgščiai, kuri paverčiama benzilo grupe blokuota hidroksamo rūgštimi. Norimas junginys **84** gaunamas deblokuojant hidrinimo būdu.

18 schema



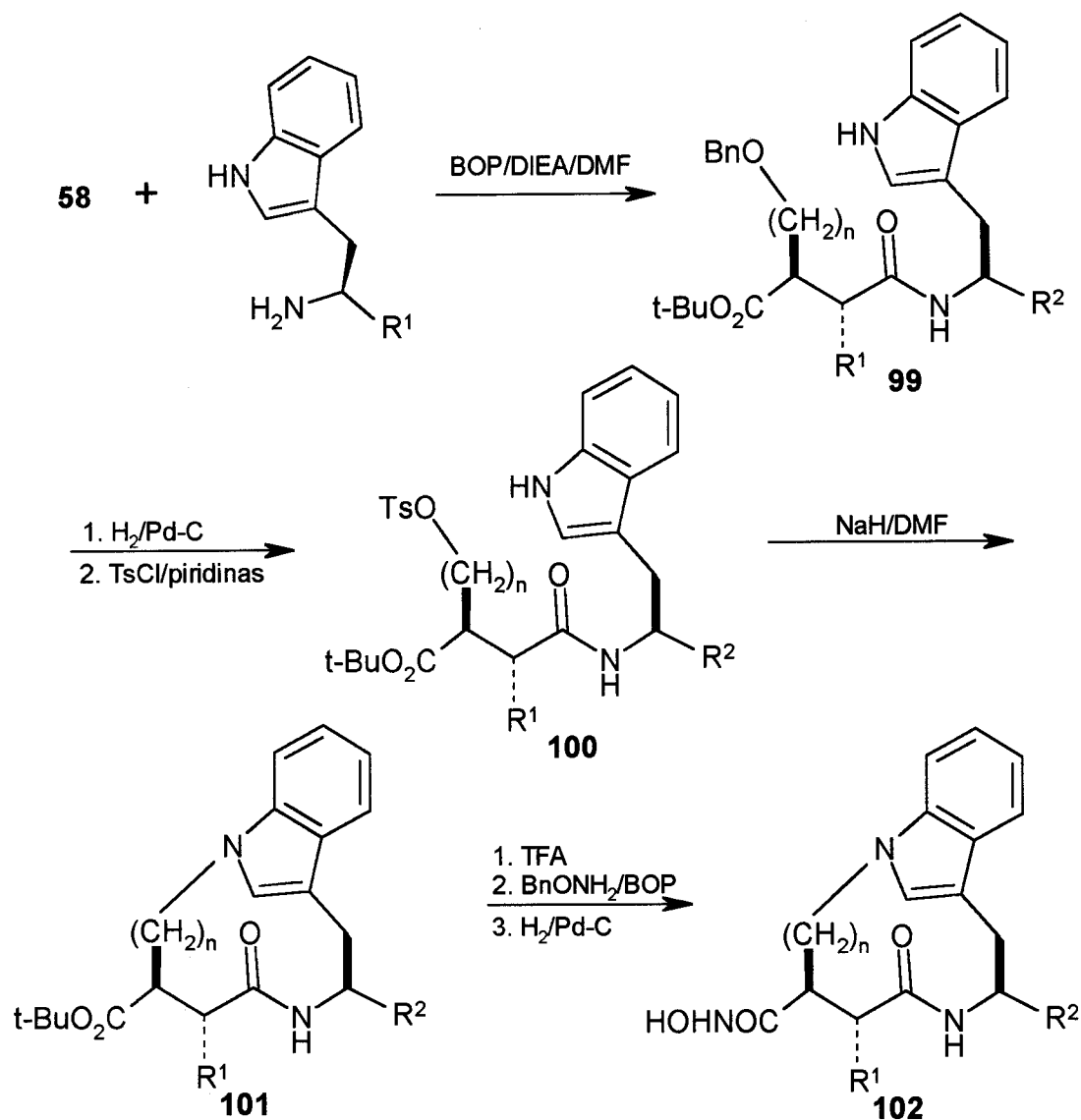
98 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 21 schemą. Sukcinatas **38** gali būti paverčiamas į enoliatą su LDA ir alkilinamas triflatu, gaunant **95**. Ši medžiaga kopuliuojama su lizino dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas **96**. Benzilo karbamato deblokavimas hidrinimo sąlygomis ir etilo esterio muilinimas duoda aminorūgštį. Makrociklo sudarymas duoda junginį **96**. t-Butilo esteris deblokuojamas susidarant rūgščiai, kuri paverčiama benzilo grupe blokuota hidroksamo rūgštimi. Norimas junginys **98** gaunamas deblokuojant hidrinimo būdu.

21 schema



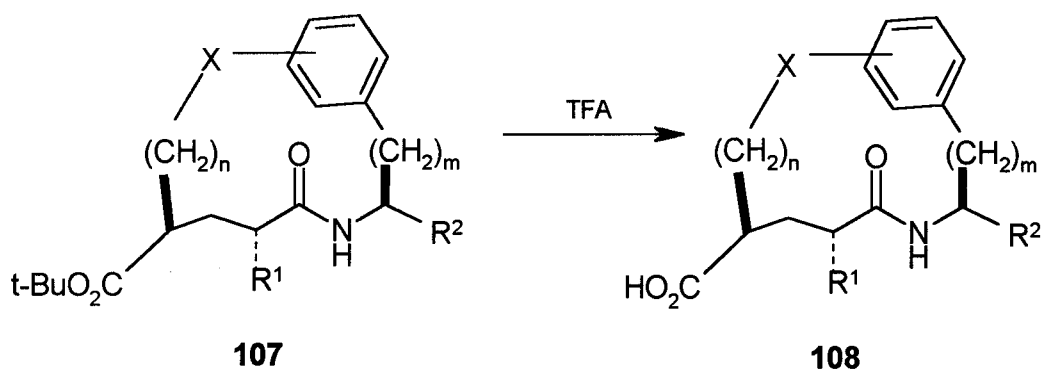
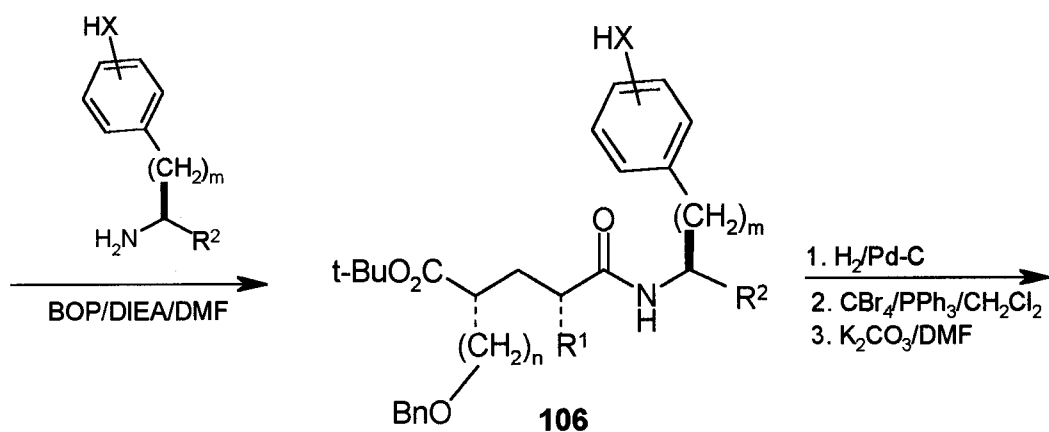
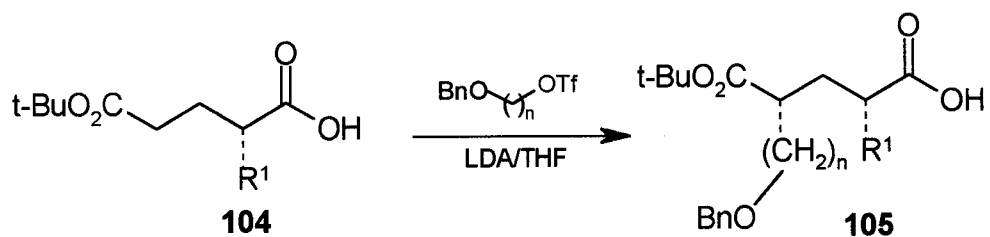
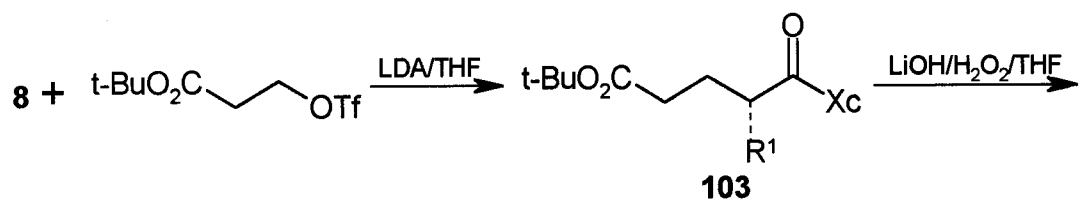
102 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 22 schemą. Sukcinatas **58** gali būti kopuliuojamas su triptofano dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas **99**. Benzilo grupės deblokavimas ir pavertimas į 4-metilbenszensulfonatą duoda **100**. Makrociklo sudarymas duoda junginį **101**. t-Butilo esteris deblokuojamas susidarant rūgščiai, kuri paverčiama benzilo grupe blokuota hidroksamo rūgštimi. Norimas junginys **102** gaunamas deblokuojant hidrinimo būdu.

22 schema

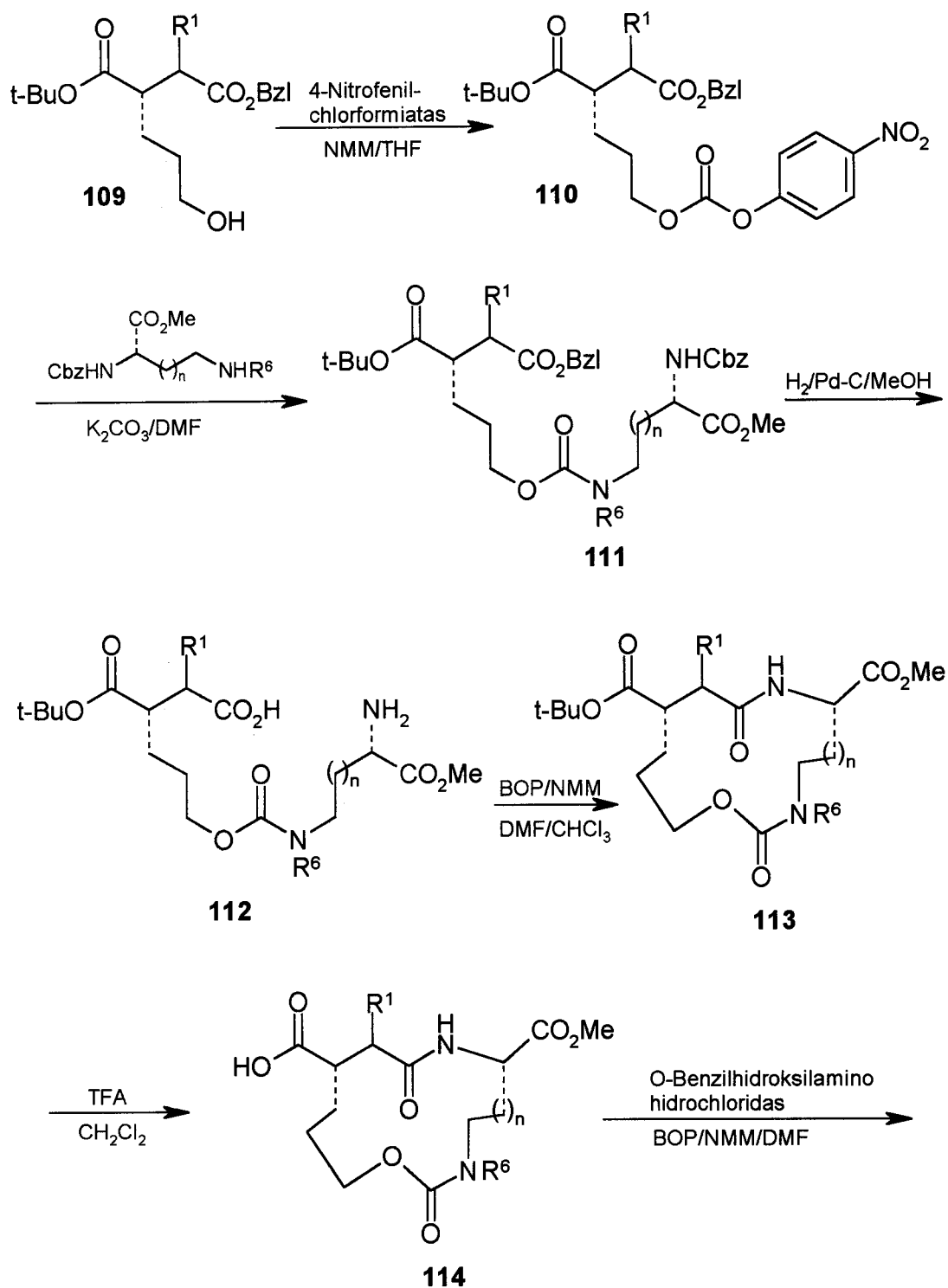


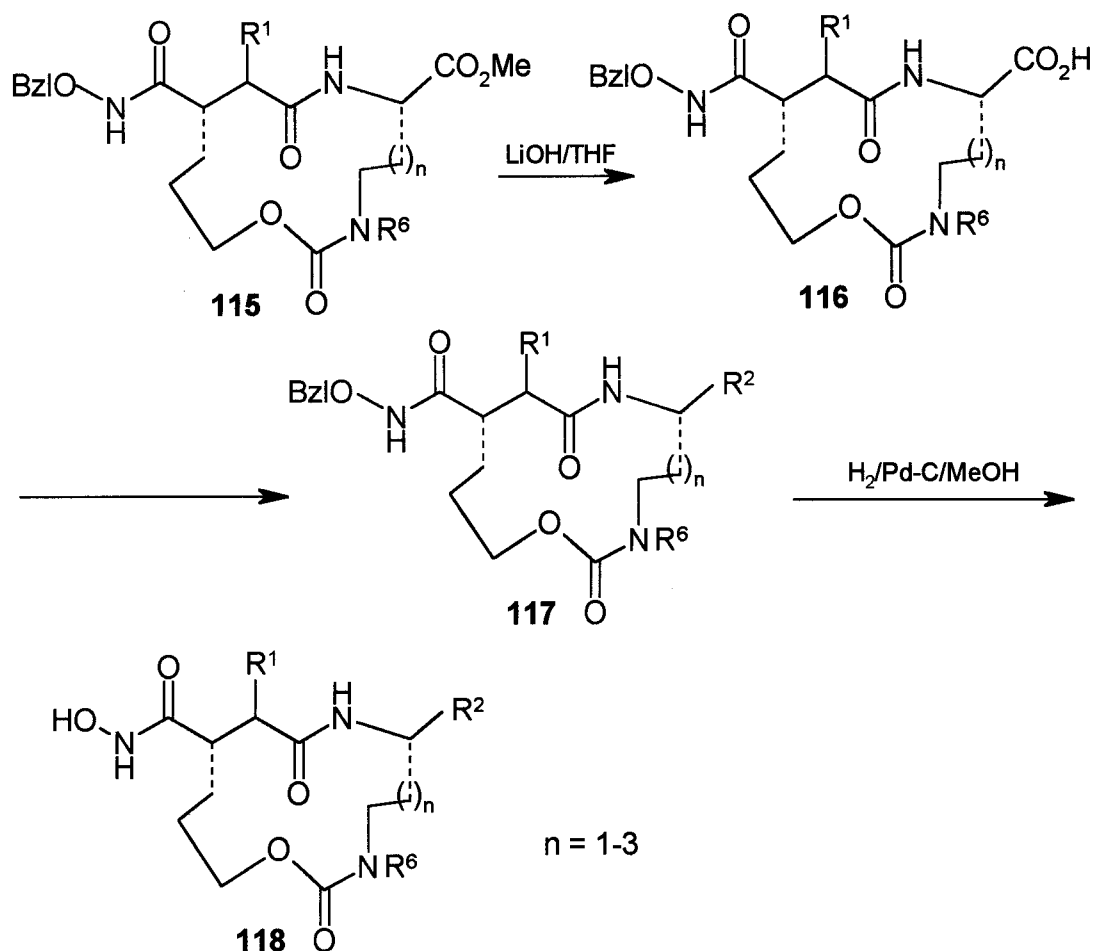
108 formulės junginiai gali būti pagaminami pagal žemiau parodytą 23 schemą. Imidas **8** gali būti paverčiamas į enoliatą su LDA ir alkilinamas triflatu, gaunant **103**. Chiralinė pagalbinė medžiaga muilinama, ir gaunama rūgštis **104**. Kaip minėta aukščiau, ši medžiaga gali būti paverčiama į enoliatą su LDA ir alkilinama triflatu. Gautas junginys **105** gali būti kopuliuojamas su tirozino dariniu, panaudojant BOP reagentą, ir gaunamas amidas **106**. Benzilo eterio deblokavimas hidrinimo sąlygomis duoda alkoholį, kurį galima paversti bromidu. Makrociklo sudarymas duoda junginį **107**. Tada deblokuojamas t-butilo esteris, ir gaunama norima rūgštis **108**.

23 schema



24 schema



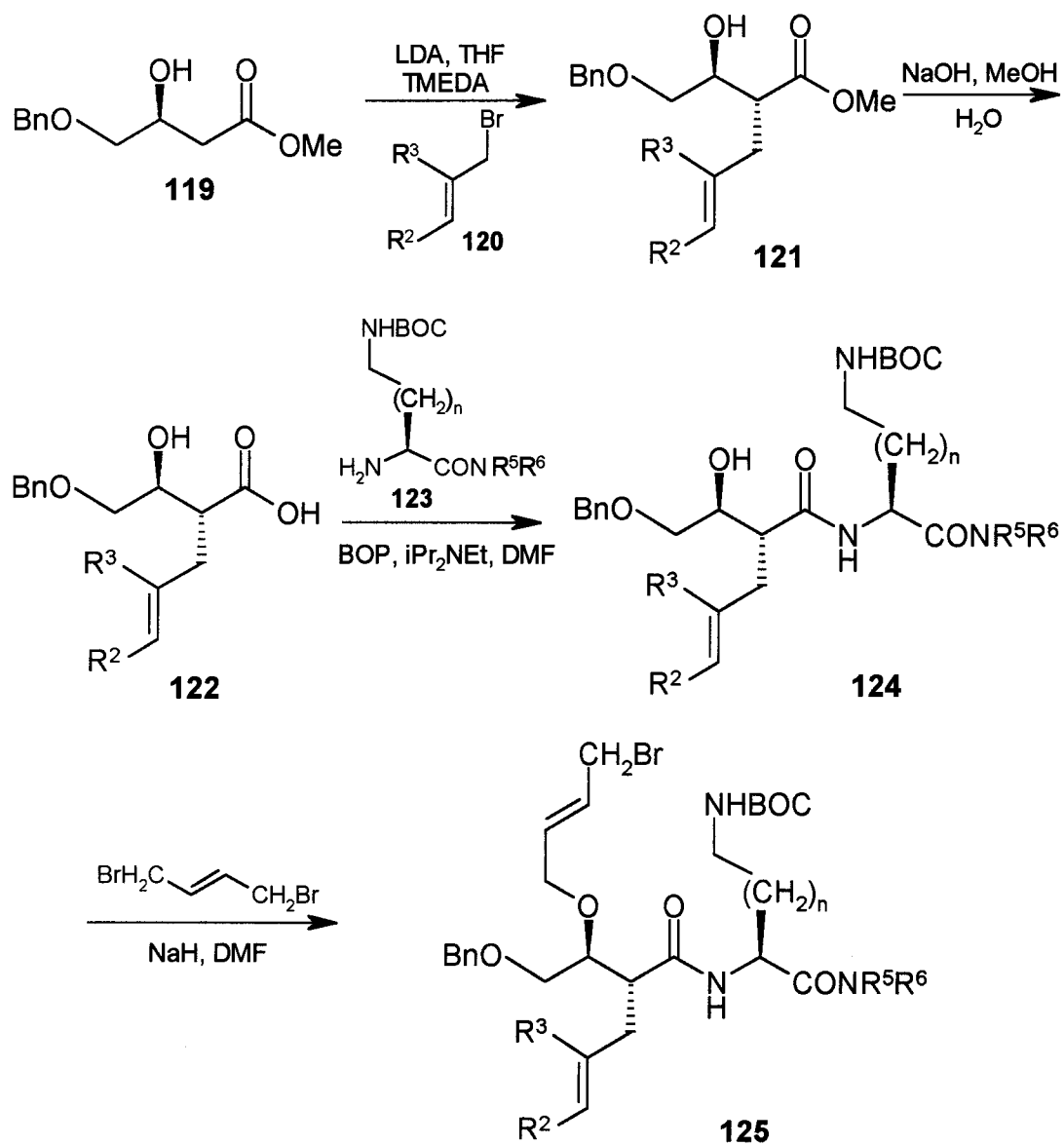


Kita **131** formulės junginių serija yra pagaminama pagal žemiau duodamose 25-27 schemose pavaizduotus būdus. Metil-3S-4-benziloksi-3-hidroksibutiratas (**119**) yra pagaminamas pagal aprašytą metodiką (Abood, N. A. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 811). Junginio **119** stereoselektyvus alkilimas alilo bromidu **120** duoda junginį **121**. Atlikus esterio hidrolizę, gauta rūgštis **122** kopuliuojama su tinkamas funkcines grupes turinčiu lizinu (**123**, $n = 2$), ornitinu (**123**, $n = 1$) arba 1,4-diaminosviesto rūgštimi (**123**, $n = 0$). Junginio **124** reakcija su *E*-1,4-dibrom-2-buteniu duoda bromidą **125**.

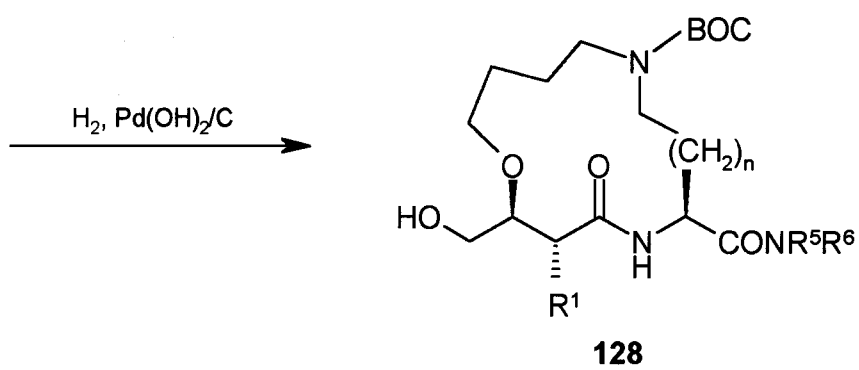
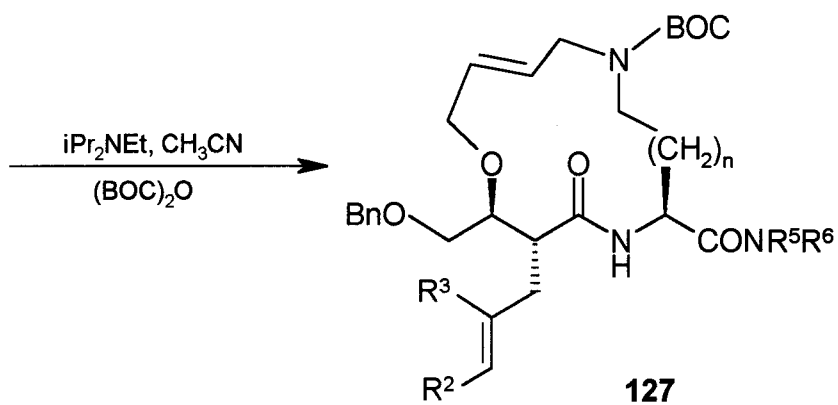
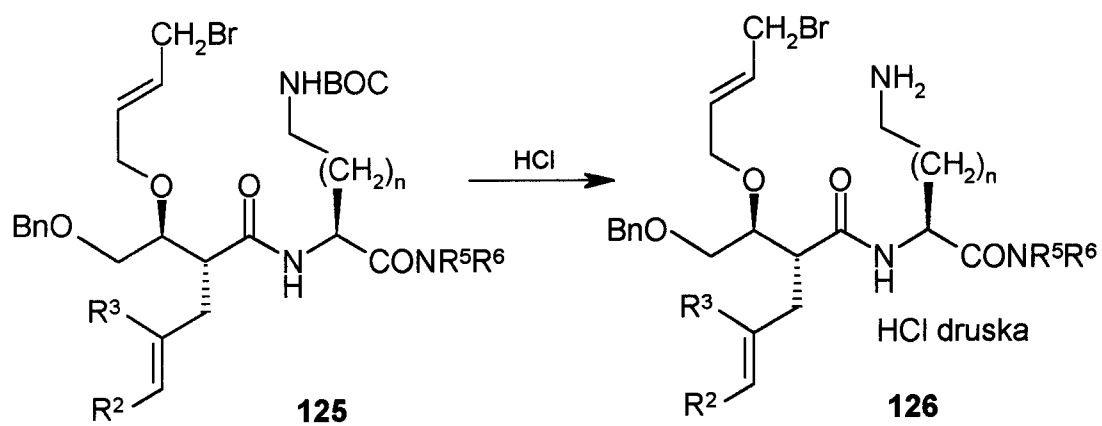
Pašalinus BOC grupę, makrociklo sudarymas vykdomas silpna baze, tokia kaip diizopropiletilaminas. Gautas ciklinis aminas blokuojamas di-*t*-butildikarbonatu tame pačiame reakcijos mišinyje. Hidrinant **127** su $\text{Pd}(\text{OH})_2$, įvyksta olefino jungties redukcija ir benzilo eterio atskėlimas. Alkoholio **128** oksidimas, o po to kopuliavimas su O-benzilhidroksilaminu duoda **130**.

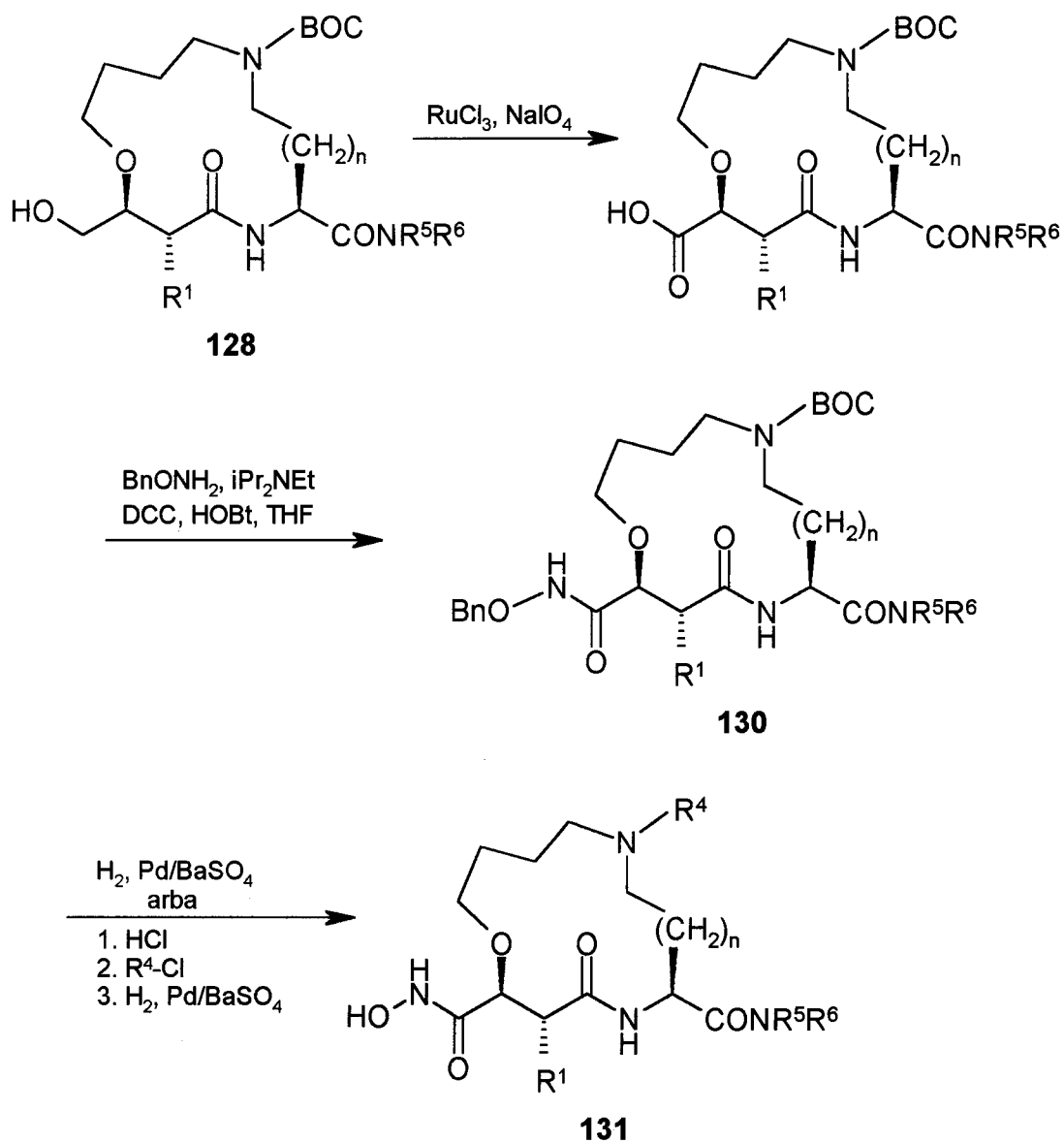
Šioje reakcijų sekos vietoje įvedama R^4 grupė, panaudojant BOC grupės rūgštinę hidrolizę ir reakciją su R^4 -Cl. Atlikus hidrinimą, gaunamas **131**.

25 schema



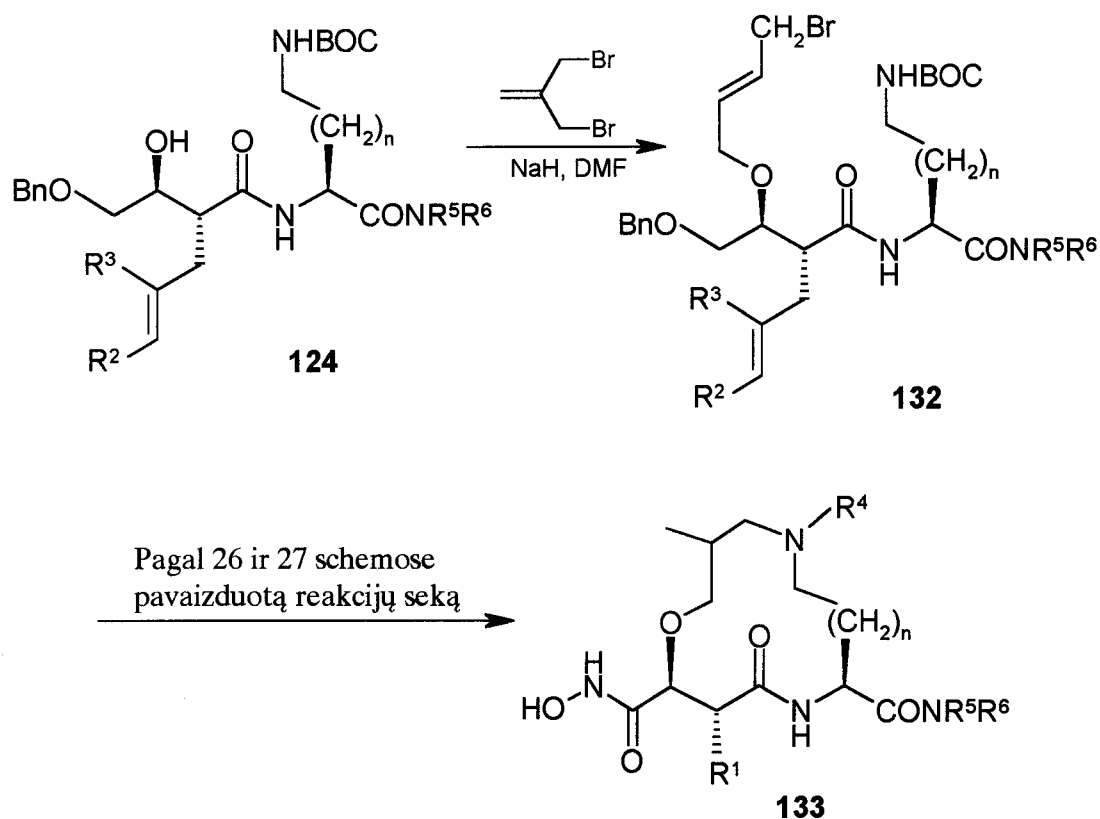
26 schema



27 schema

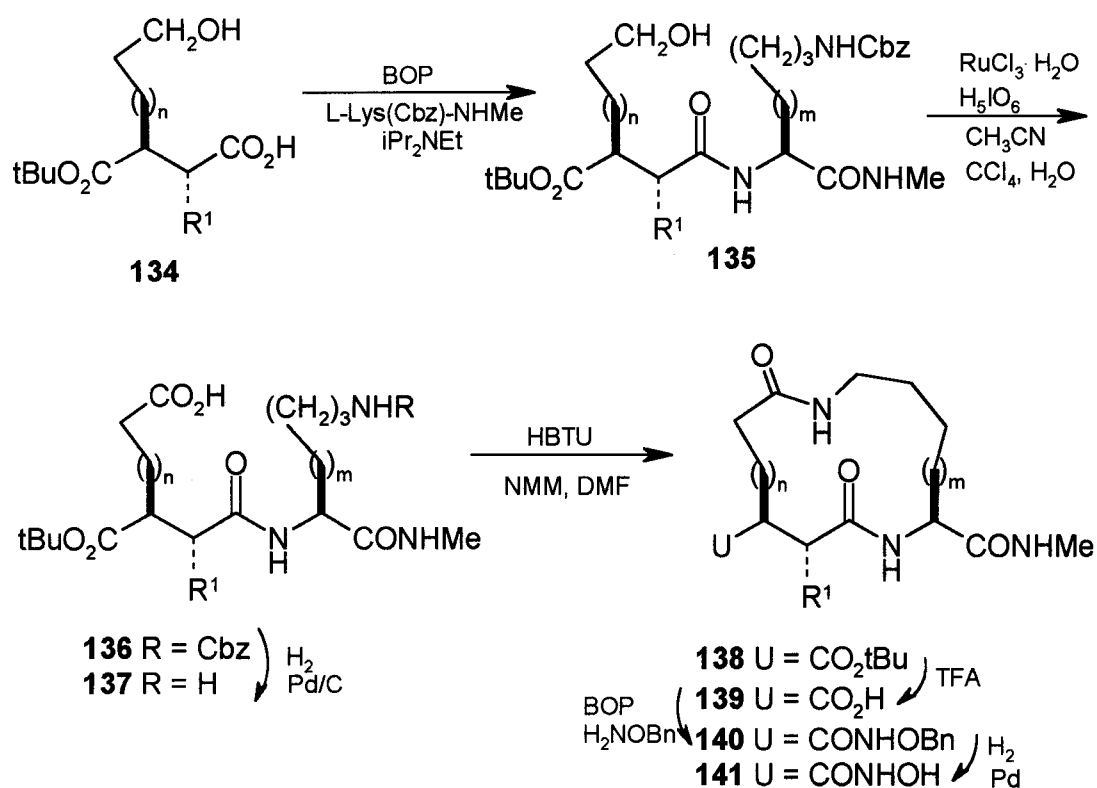
Kita **133** formulės junginių serija yra pagaminama pagal žemiau duodamą 28 schemą. Alkoholio **124** reakcija su natrio hidridu ir 3-brom-2-brommetil-1-propenu duoda **132**. **132** paverčiamas į **133** pagal reakcijų seka, analogišką parodytai 26 ir 27 schemose.

28 schema



Šis išradimas taip pat apima ciklinius hidroksamatus, kaip parodyta 29 schemeje. Pirmojoje stadijoje sukcinatas **134** yra kopuliuojamas su L-lizin(N^ε-Cbz)-NHMe, ir susidaro amidas **135**. Junginio **135** pirminė alkoholio grupė oksidinama iki rūgšties **136** su RuCl₃·H₂O. Atskėlus karbamato grupę ir atlikus makrociklo susidarymo reakciją, gaunamas laktamas **138**. Tada junginio **138** t-butilo esteris paverčiamas rūgštimi **139**. Ši rūgštis kopuliuojama su BnONH₂, ir gaunamas blokuotas hidroksamatas **140**. Atlikus **140** hidrinimą, gaunamas tikslinis hidroksamatas **141**.

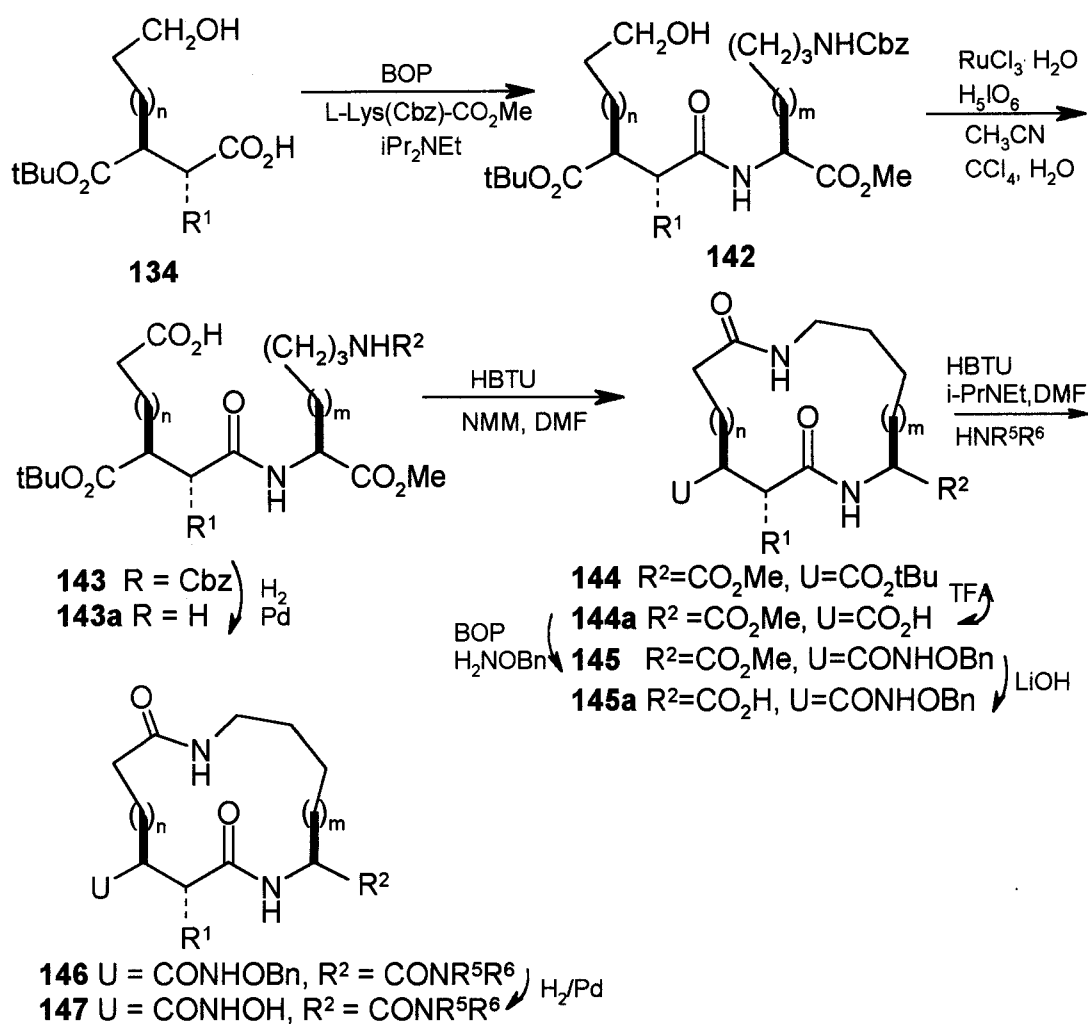
29 schema



Šis išradimas taip pat apima junginius, kuriuos galima gauti pagal 30 schemeje aprašytus būdus, leidžiančius paprastai varijuoti R^3 išeinant iš bendro tarpinio junginio **145a**. Pirmojoje stadijoje sukcinatas **134** yra kopuliuojamas su L-lizin(N^{ϵ} -Cbz)-CO₂Me, ir gaunamas amidas **142**. Junginio **142** pirminė alkoholio grupė oksidinama iki rūgšties **143** su RuCl₃·H₂O. Atskėlus karbamato grupę ir atlikus makrociklo susidarymo reakciją, gaunamas laktamas **144**. Tada junginio **144** t-butilo esteris paverčiamas blokuotu hidroksamatu **145** pagal mūsų standartinę metodiką. Junginio **145** metilo esteris hidrolizuojamas LiOH. Gauta rūgštis **145a** veikiama taip, kad būtų gaunamas norimas R^3 . Atlikus **146** hidrinimą, gaunamas tikslinis hidroksamatas **147**.

92

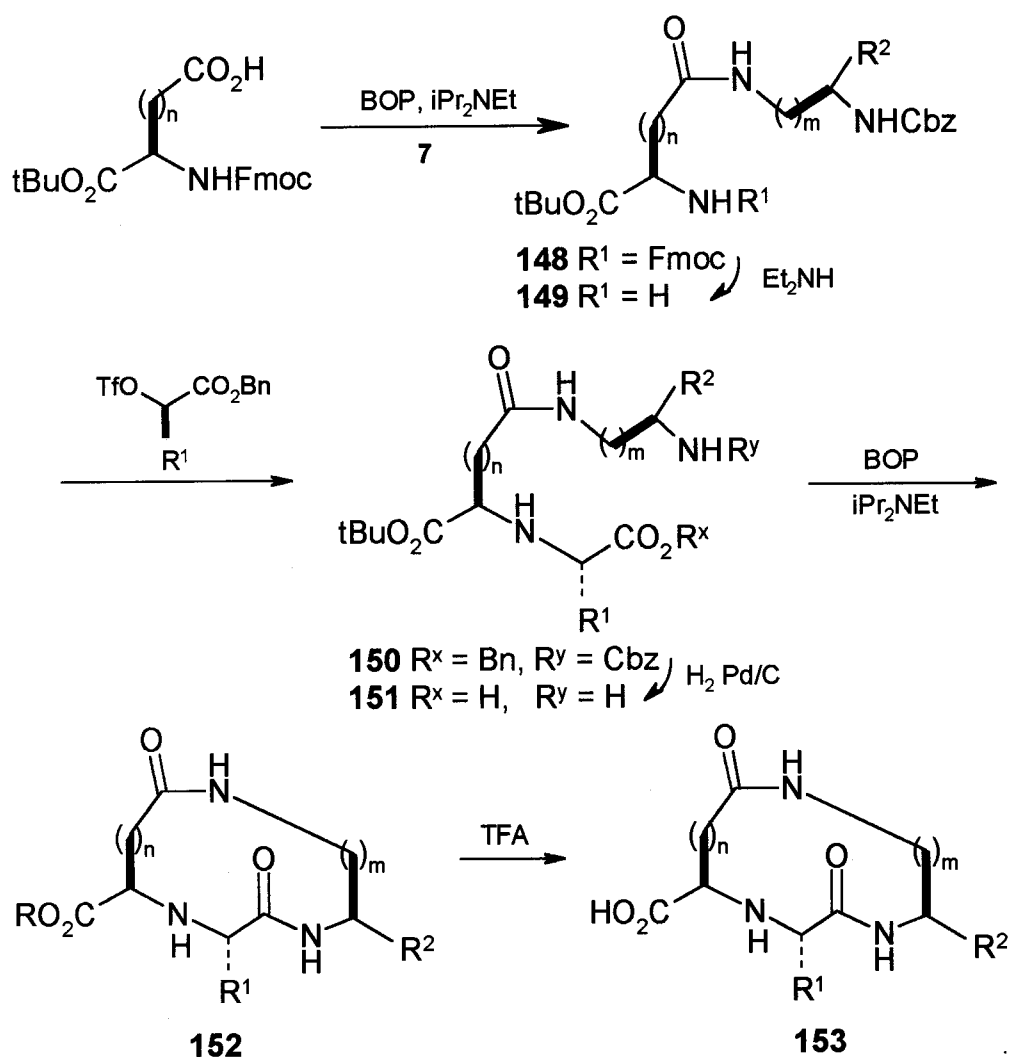
30 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $U = -\text{CO}_2\text{H}$, $R^4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}$, $R^1 = \text{alkilarilas}$, $Y = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $C = \text{alkilas}$, $B = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $A = \text{alkilas}$. 31 schemoje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš D-glutamo N-Fmoc t-butilo esterio arba D-asparto N-Fmoc t-butilo esterio standartinės peptidų chemijos metodais. Standartinis šios medžiagos BOP kopuliavimas su **7**, duoda amidą **148**. Gali būti deblokuojama Fmoc grupė, ir gaunamas pirminis aminas **149**, o po to alkilinama triflatu, ir gaunamas antrinis aminas **150** (Kogan, T. P.; Somers, T. C.; Venuti, M. C. *Tetrahedron* 1990, 46, 6623).

Dvigubas deblokavimas hidrinimo būdu duoda aminorūgštį **151**, kuri gali būti ciklizuojama, gaunant makrolaktamą **152**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą ciklinį aminokarboksilatą **153**.

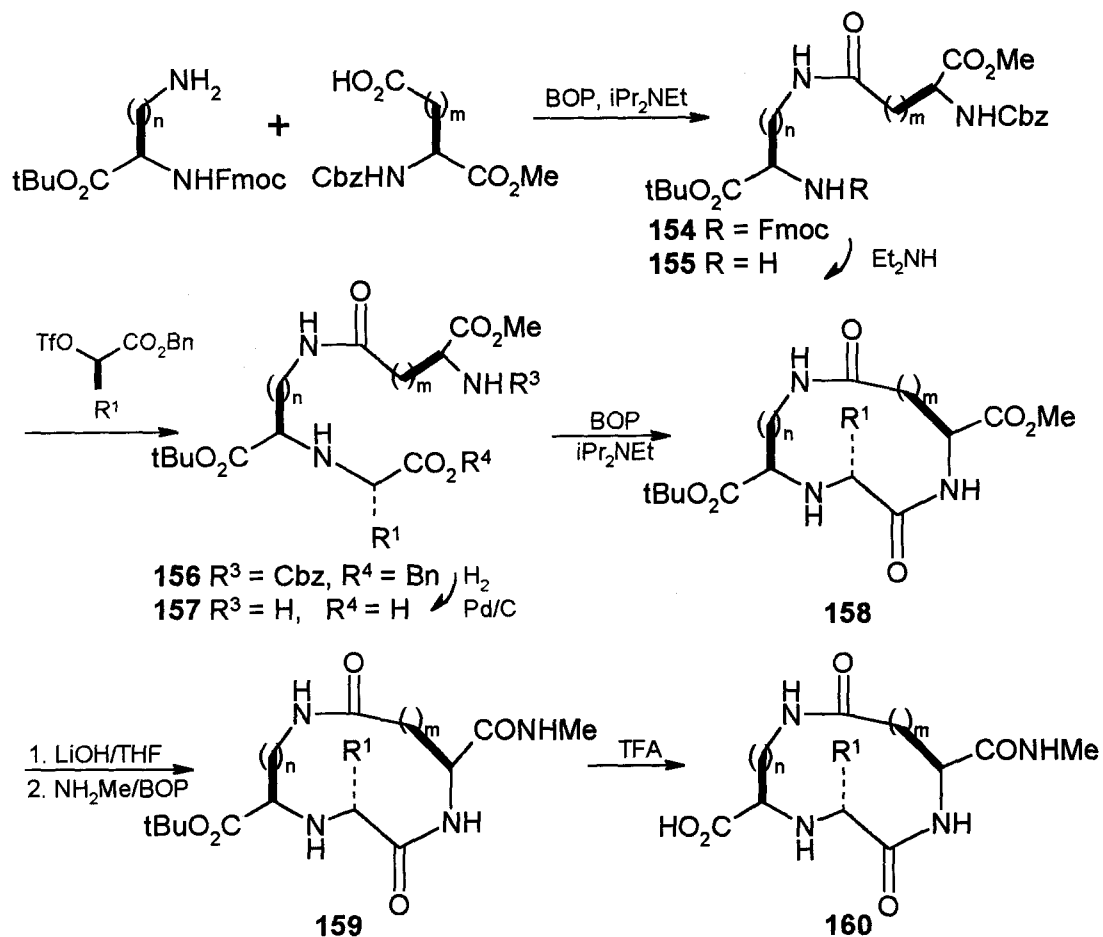
31 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $\text{U} = -\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{X} = -\text{NH}$, $\text{R}^1 = \text{alkilarilas}$, $\text{Y} = -\text{NHC(O)-}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = -\text{C(O)NHMe}$, $\text{C} = \text{alkilas}$, $\text{B} = -\text{C(O)NH}$, $\text{A} = \text{alkilas}$. 32 schemeje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš D-lizino N-Fmoc t-butilo esterio arba D-ornitino N-Fmoc t-butilo esterio standartinės peptidų chemijos metodais. Standartinis šios medžiagos BOP kopuliavimas su L-glutamo N^α-Cbz metilo esteriu arba L-aspart-N^α, duoda amidą **154**. Deblokavus Fmoc grupę, gaunamas pirminis aminas **155**. Pirminis aminas gali būti alkilinamas triflatu pagal aukščiau nurodytą metodiką, ir gaunamas antrinis aminas **156**. Dvigubas deblokavimas hidrinimo būdu duoda aminorūgštį **157**. Makrociklas gali būti gaunamas panaudojant BOP, ir susidaro laktamas **158**. Muilinant

158, o po to kopuliuojant su metilaminu, gaunamas amidas **159**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą ciklinį aminokarboksilatą **160**.

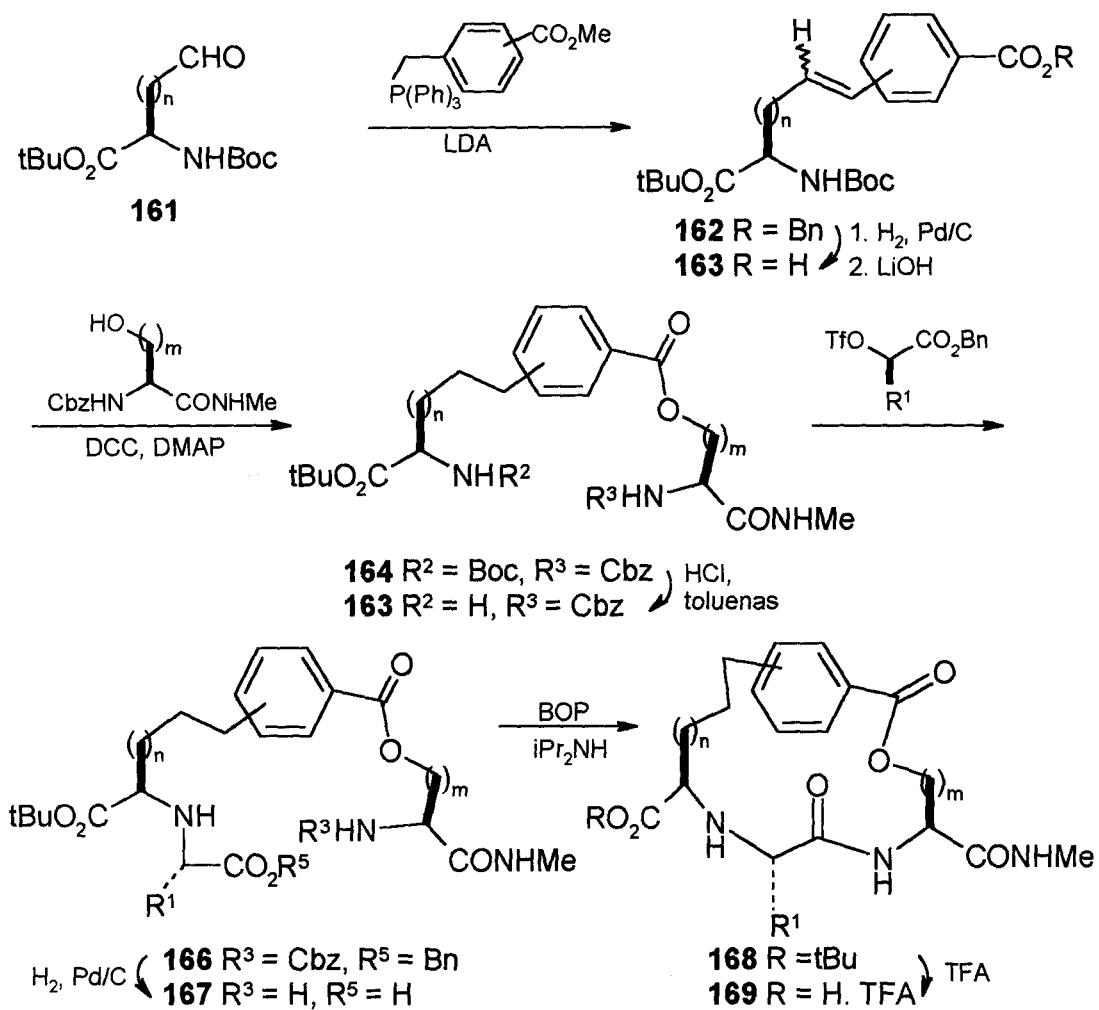
32 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $U = -\text{CO}_2\text{H}$, $R^4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}$, $R^1 = \text{alkilarilas}$, $Y = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $C = \text{alkilas}$, $B = -\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2-$, $A = \text{alkilas}$. 33 schemoje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš D-asparto N-Boc-(α)-t-butilo esterio arba D-glutamo N-Boc-(α)-t-butilo esterio standartinės peptidų chemijos metodais. Ši β -rūgštis paverčiama aldehidu **161**, panaudojant Weinreb'o reakciją (Wernic, D.; DiMaio, J.; Adams, J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4224). Ši medžiaga gali būti paversta olefinu **162**, panaudojant Wittig² reakciją su 4-karbometoksibenziltrifenilfosfonio bromidu (Lancaster). Serino amidas kopuliuojamas su **163**, ir gaunamas esteris **164**. Junginio **164** Boc blokuotas aminas deblokuojamas HCl, ir gaunamas pirminis aminas **165**. Pirminis aminas gali būti alkilinamas triflatu pagal aukščiau nurodytą

metodiką, ir gaunamas antrinis aminas **166**. Dvigubas deblokavimas hidrinimo būdu duoda aminorūgštį **167**. Gali būti vykdoma makrociklo susidarymo reakcija, gaunant laktamą **168**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą ciklinį aminokarboksilatą **169**.

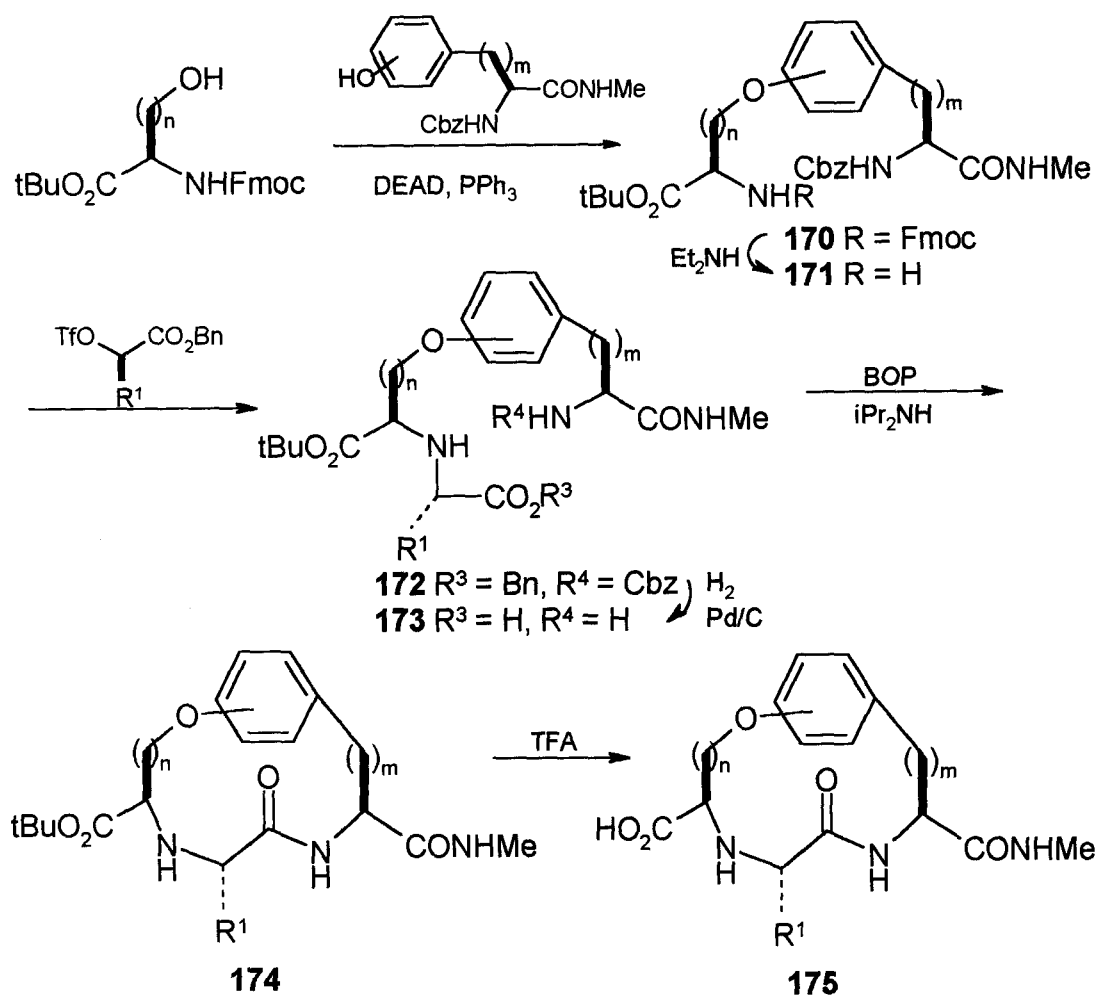
33 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $\text{U} = -\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{X} = -\text{NH}$, $\text{R}^1 = \text{alkilarilas}$, $\text{Y} = -\text{C(O)NH-}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = -\text{C(O)NHMe}$, $\text{C} = \text{alkilas}$, $\text{B} = -\text{C}_6\text{H}_4\text{O-}$, $\text{A} = \text{alkilas}$. 34 schemoje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš D-homoserino N-Fmoc-(α)-t-butilo esterio standartinės peptidų chemijos metodais. Pirminė serino darinio alkoholio grupė gali būti kopuliuojama su tirozino darinio fenolio grupe, panaudojant Mitsunobu reakciją, ir gaunamas **170**. (Hughes, D.I. *Org. React.* 1992; 42, 335). Fmoc deblokuojamas Et_2NH , ir gaunamas pirminis aminas **171**. Kaip aukščiau minėta, pirminis aminas yra alkilinamas triflatu, ir

gaunamas antrinis aminoras **172**. Dvigubas deblokavimas duoda aminorūgštį **173**. **173** makrociklo susidarymo reakcija, panaudojant BOP, duoda laktamą **174**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą aminokarboksilatą **175**.

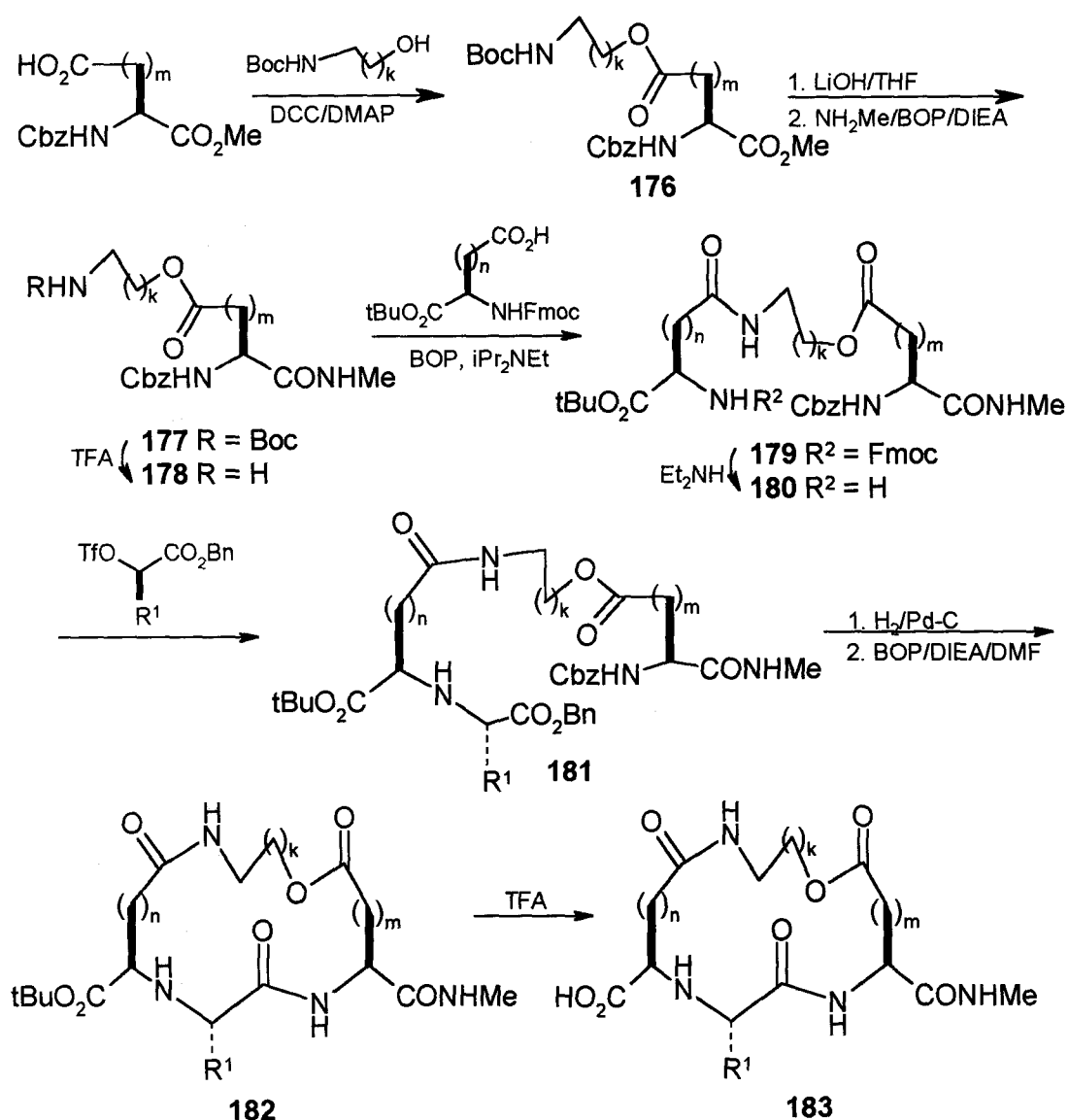
34 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $\text{U} = -\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{X} = -\text{NH}$, $\text{R}^1 = \text{alkilarilas}$, $\text{Y} = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $\text{C} = -\text{alkilCO}_2-$, $\text{B} = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{A} = \text{alkilas}$. 35 schemeje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš L-glutamo N-Cbz-(α)-metilo esterio arba L-asparto N-Cbz-(α)-metilo esterio standartinės peptidų chemijos metodais. Ši medžiaga gali būti kopuliuojama su 2-N-Boc-aminoetanoliu, panaudojant DCC ir DMAP, ir gaunamas esteris **176**. Standartinės chemijos metodais atlikus reakcijas su funkcinėmis grupėmis, gaunama rūgštis, o po to amidas **177**. Junginio **177** Boc grupė atskeliama panaudojant TFA, ir gaunamas **178**. Ši medžiaga gali būti kopuliuojama su D-

glutamo N-Fmoc-(α)-t-butilo esteriu arba D-asparto N-Fmoc-(α)-t-butilo esteriu, ir gaunamas amidas **179**. Atskėlus Fmoc dietilaminu, gaunamas pirminis aminas **180**. Kaip aukščiau minėta, pirminis aminas gali būti alkilinamas triflatu, ir gaunamas **181**. Šios aminorūgšties hidrinimas ir makrociklo sudarymas, panaudojant BOP, duoda laktamą **182**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą aminokarboksilatą **183**.

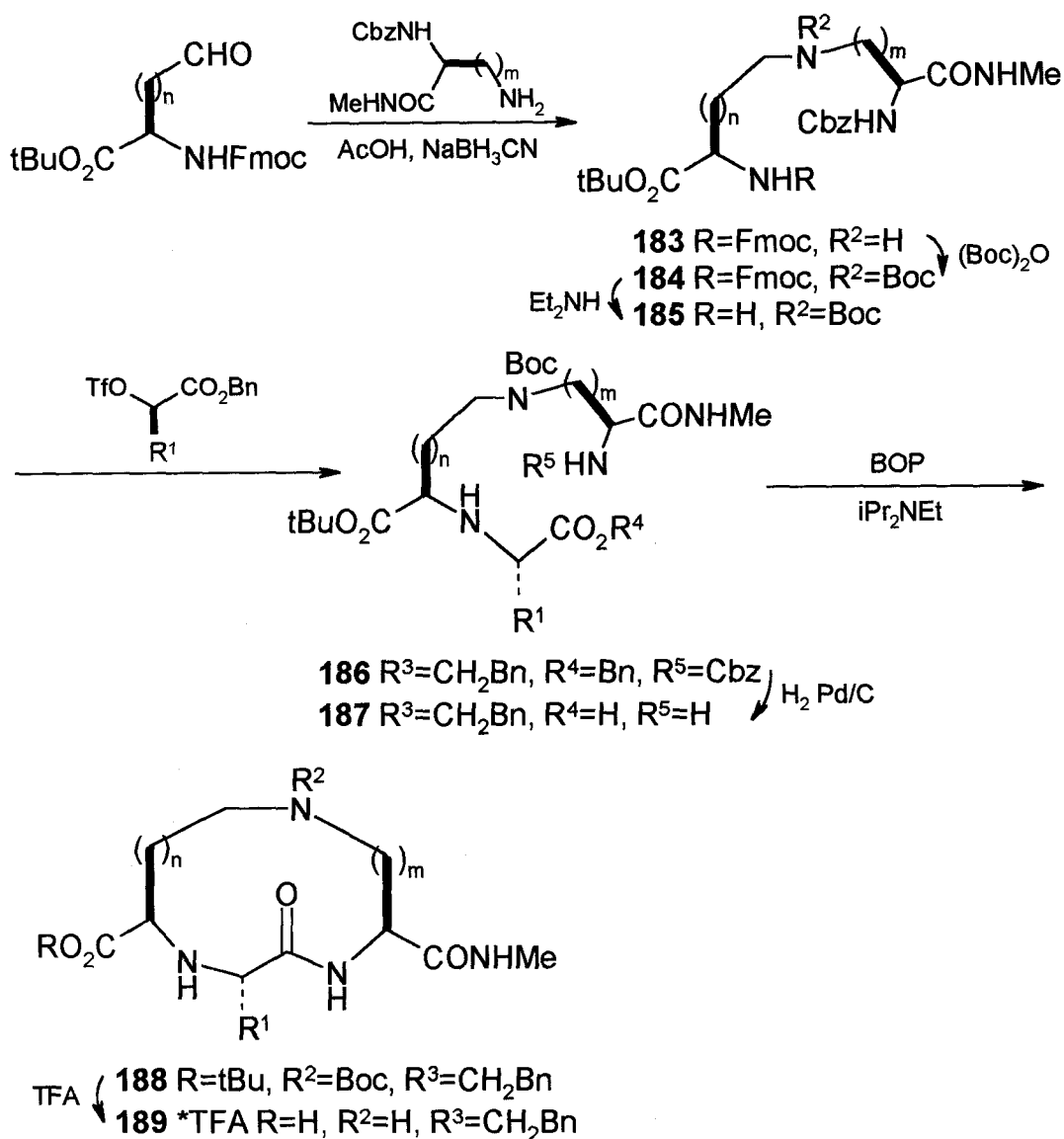
35 schema



Šis išradimas taip pat apima II formulės ciklinius aminokarboksilatus, kuriuose $\text{U} = -\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{X} = -\text{NH}$, $\text{R}^1 = \text{alkilarilas}$, $\text{Y} = -\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $\text{C} = \text{alkilas}$, $\text{B} = -\text{NR}-$, $\text{A} = \text{alkilas}$. 36 schemoje parodyta, kaip šio tipo junginį galima gauti iš L-asparto N-Fmoc-(α)-t-butilo esterio arba L-glutamo N-Fmoc-(α)-t-butilo esterio standartinės peptidų

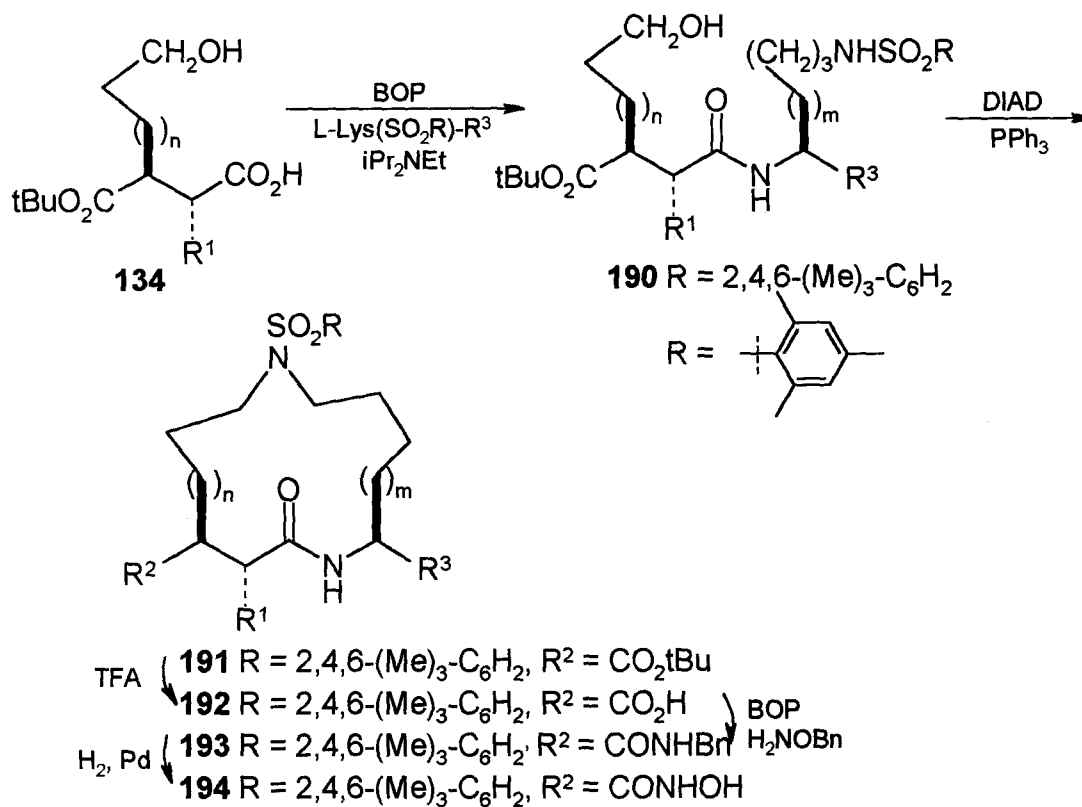
chemijos metodais. Kaip aukščiau minėta, ši rūgštis gali būti paverčiama² aldehidu **184**, panaudojant Weinreb'o reakciją. Šis aldehidas gali dalyvauti redukcinio amininimo reakcijoje su lizino dariniu, ir gaunamas aminas **185**. Atlikus blokavimą (Boc)₂O, Fmoc grupė atskeliama dietilaminu, ir gaunamas pirminis aminas **185**. Pirminis aminas **185** gali būti alkilinamas triflatu pagal aukščiau nurodytą metodiką, ir gaunamas antrinis aminas **188**. Dvigubas šios medžiagos deblokavimas hidrinimo būdu duoda aminorūgštį **189**. Šios amino rūgšties makrociklo gavimo reakcija, panaudojant BOP, duoda laktamą **188**. Paprastas deblokavimas TFA duoda norimą aminokarboksilatą **189**.

36 schema



Kita junginių serija yra susintetinta pagal 37 schemą. Sukcinatas **134** yra kopuliuojamas su L-lizin-(N⁶-Mts)-NHMe, ir gaunamas amidas **190**. Ši medžiaga ciklinama Mitsunobu sąlygomis, ir gaunamas makrociklas **191**. Junginio **191** t-butilo esteris paverčiamas į rūgštį **192**. Ši rūgštis kopuliuojama su H₂NOBn, panaudojant BOP, ir gaunamas blokuotas hidroksamatas **193**. Atlikus benzilo grupės hidrinimą, gaunamas tikslinis hidroksamatas **194**.

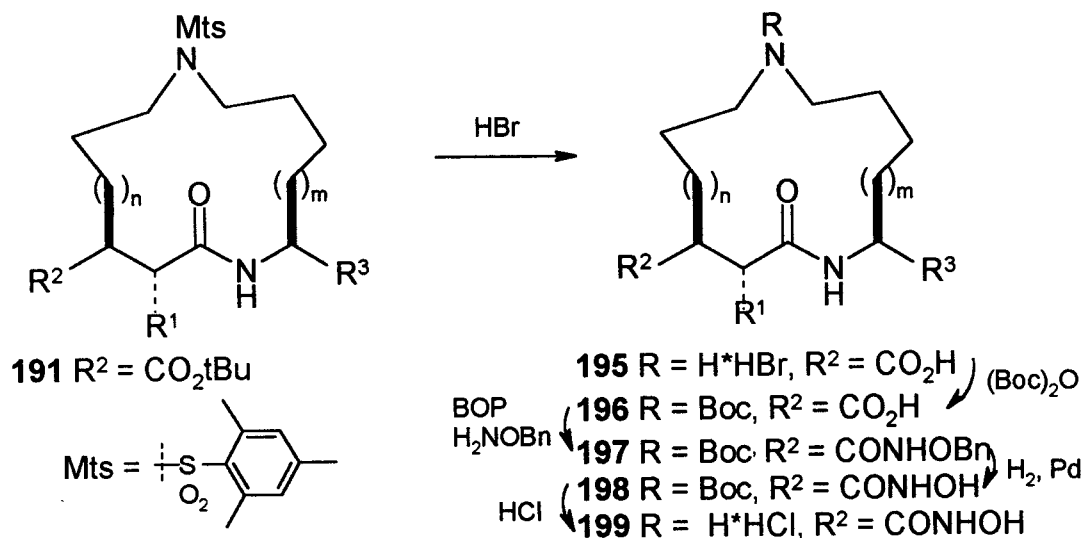
37 schema



Kita junginių serija susintetinama pagal 38 schemą. Mezitilensulfonamidas **191** iš 37 schemos paverčiamas aminu **195**, panaudojant HBr. Aminas **195** veikiamas Boc_2O , ir gaunamas karbamatas **196**. Junginio **196** rūgštis kopuliuojama su H_2NOBn , panaudojant BOP, ir gaunamas blokuotas hidroksamatas **197**. Suhidrinus šią medžiagą, gaunamas hidroksamatas **198**. Tada, panaudojant HCl, šis karbamatas paverčiamas aminu **199**.

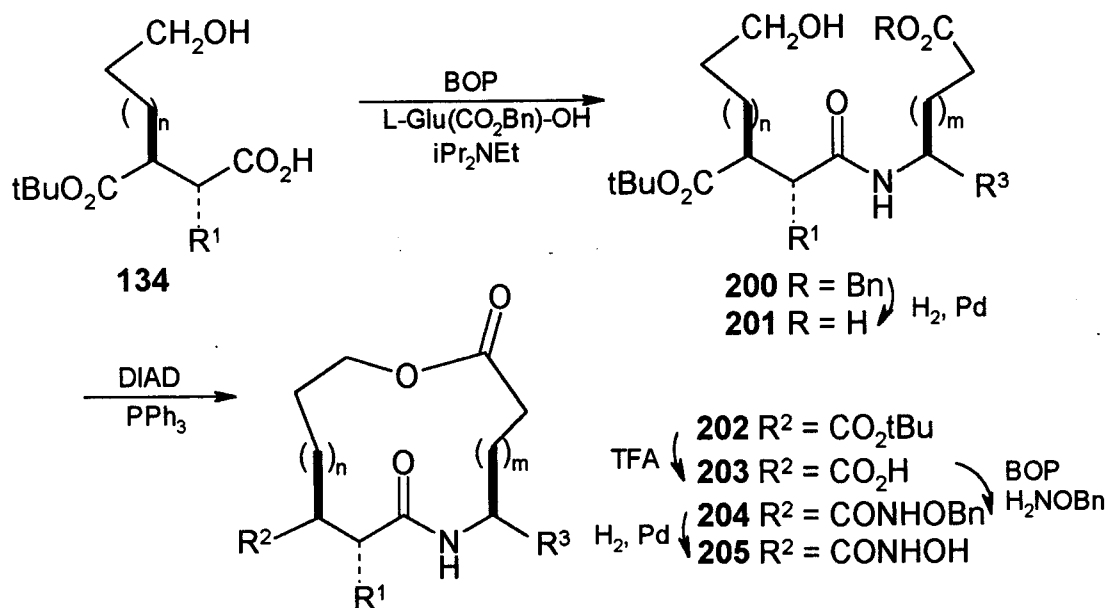
201

38 schema



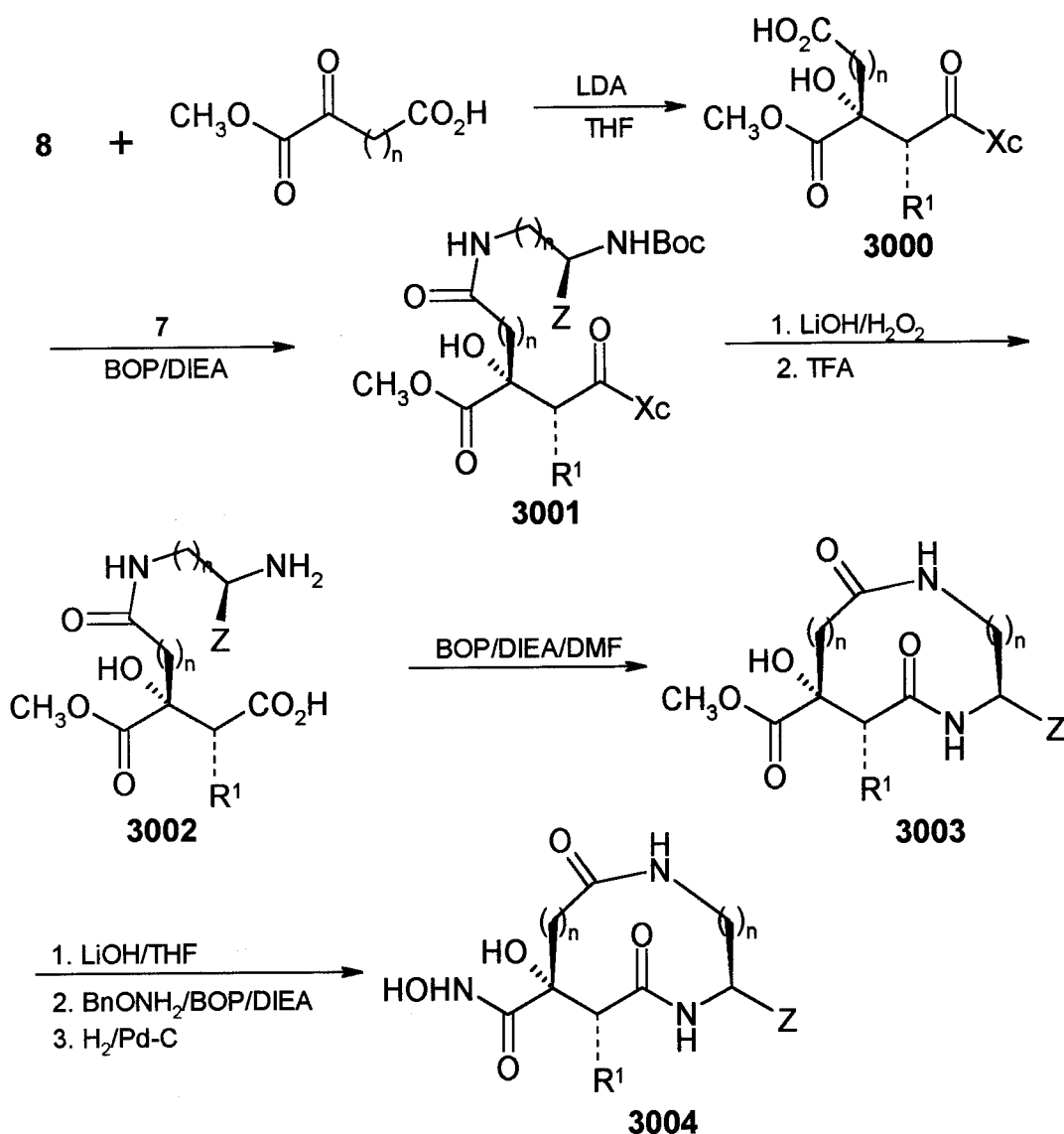
Kita **205** formulės junginių serija susintetinama pagal 39 schemą. Sukcinatas **134** kopuliuojamas su L-glutamat-(γ - CO_2Bn)-N-metilamidu ir gaunamas amidas **200**. Pašalinus benzilo grupę, šis junginys ciklinamas Mitsunobu sąlygomis ir gaunamas **202**. Junginio **202** t-butilo esteris paverčiamas rūgštimi **203**. Ši rūgštis kopuliuojama su BnONH_2 , ir gaunamas blokuotas hidroksamatas **204**. Jį suhidrinus, gaunamas tikslinis hidroksamatas **205**.

39 schema



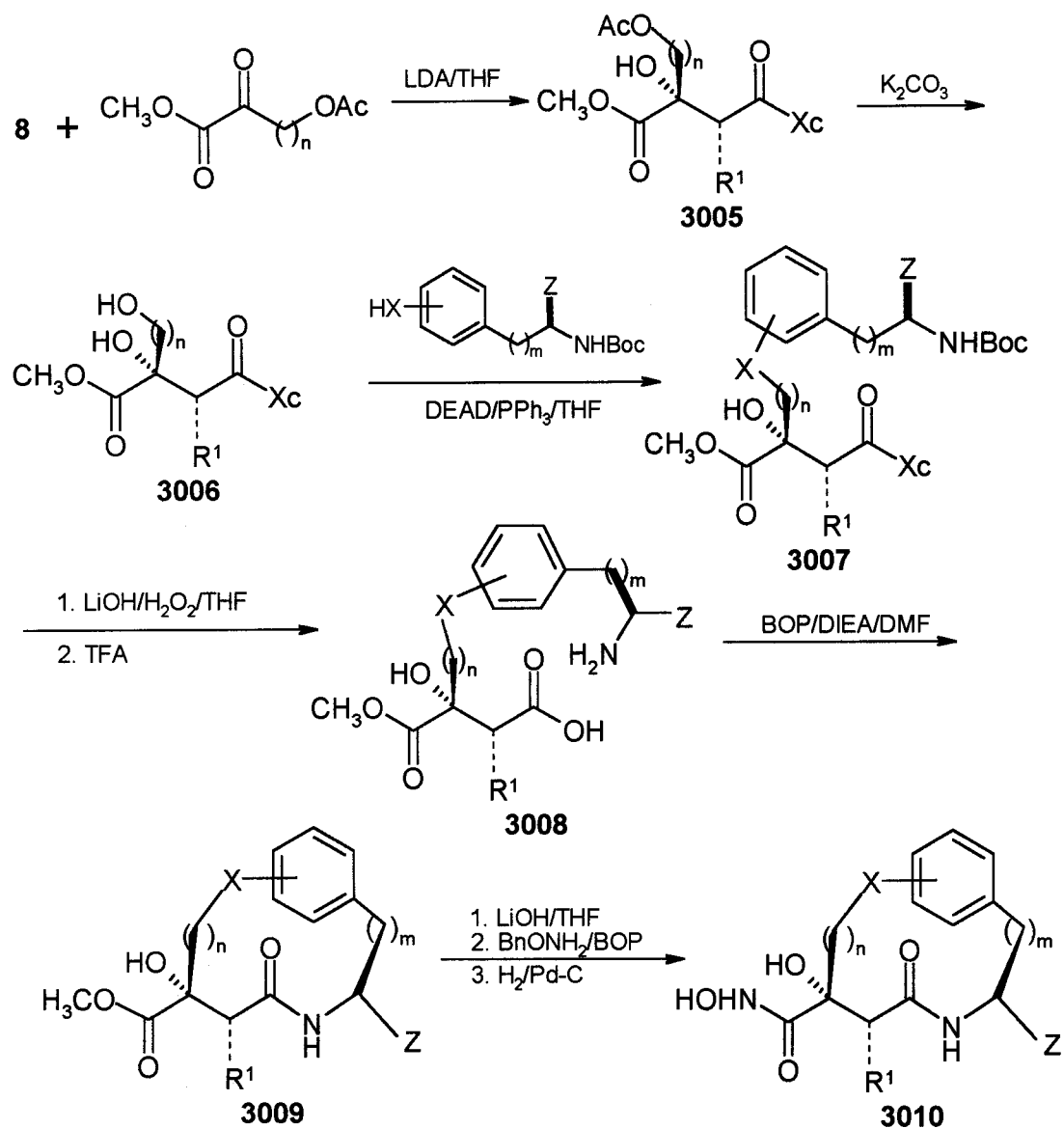
3004 formulės junginiai, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 40 schemą. Junginio **8** deprotonavimas stipria baze (pvz. LDA), o po to sąveika su α -ketoesteriu duoda tarpinį junginį **3000**. Junginio **3000** kopuliavimas su tarpiniu junginiu **7**, panaudojant standartinę peptidų sintezės metodiką, duoda **3001**. Chiralinės pagalbinės grupės atskėlimas, o po to aminogrupės deblokavimas duoda aminorūgštį, kurios formulė **3002**. Makrociklo sudarymas duoda junginį **3003**. Esterio hidrolizė, o po to O-benzil-blokuoto hidroksilamino gavimas ir jo hidrinimas duoda norimą junginį **3004**.

40 schema



3010 formulės junginiai, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 41 schemą. Tarpinis junginys **3005**, pagamintas tuo pačiu būdu, kaip pavaizduota 40 schemeje, veikiamas silpna baze, ir gaunamas alkoholis **3006**. Mitsunobu reakcija su atitinkamai pakeistu tirozino dariniu duoda junginį **3007**. Chiralinės pagalbinės grupės atskėlimas ir aminogrupės deblokavimas duoda aminorūgštį **3008**. Makrociklo sudarymas duoda junginį, kurio formulė **3009**. Jo pavertimas į norimą galutinį produktą **3010** atliekamas analogiškai kaip pavaizduota aukščiau duotoje 40 schemeje.

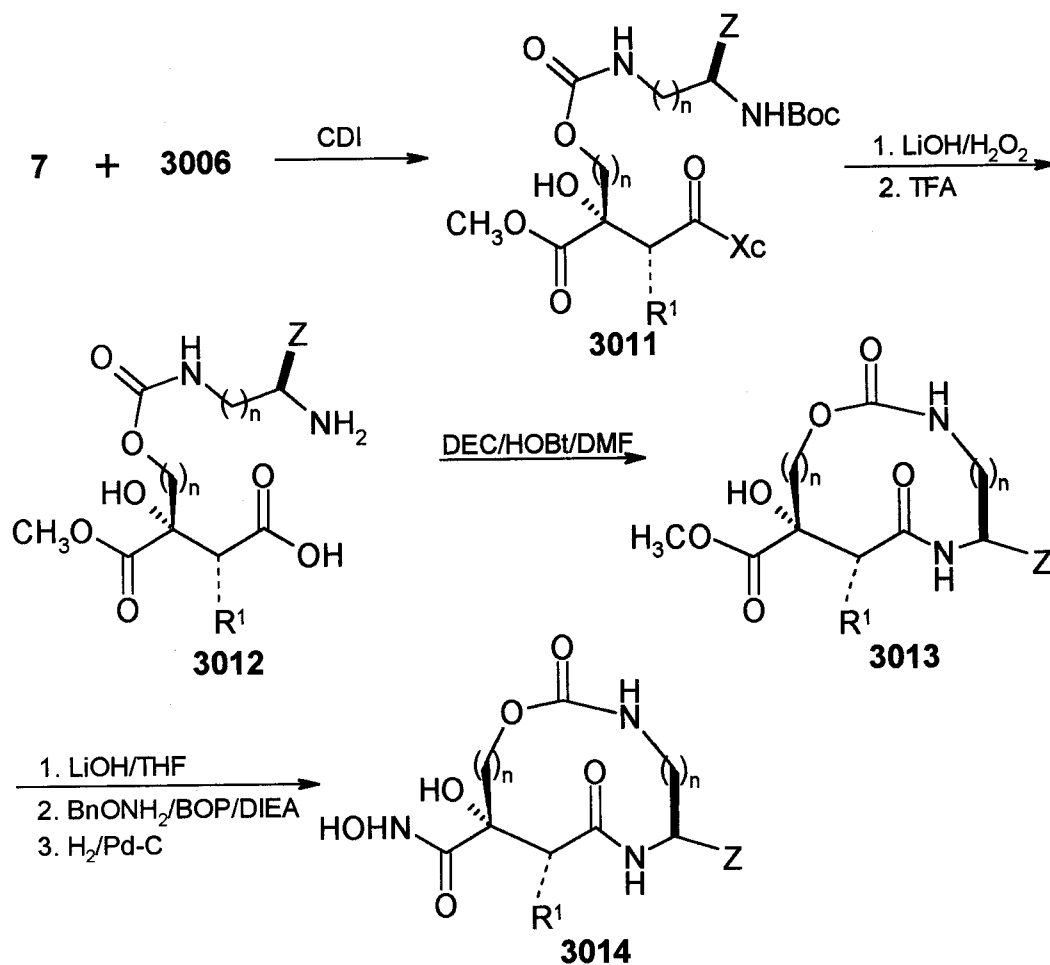
41 schema



3014 formulės junginiai, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 42 schemą.

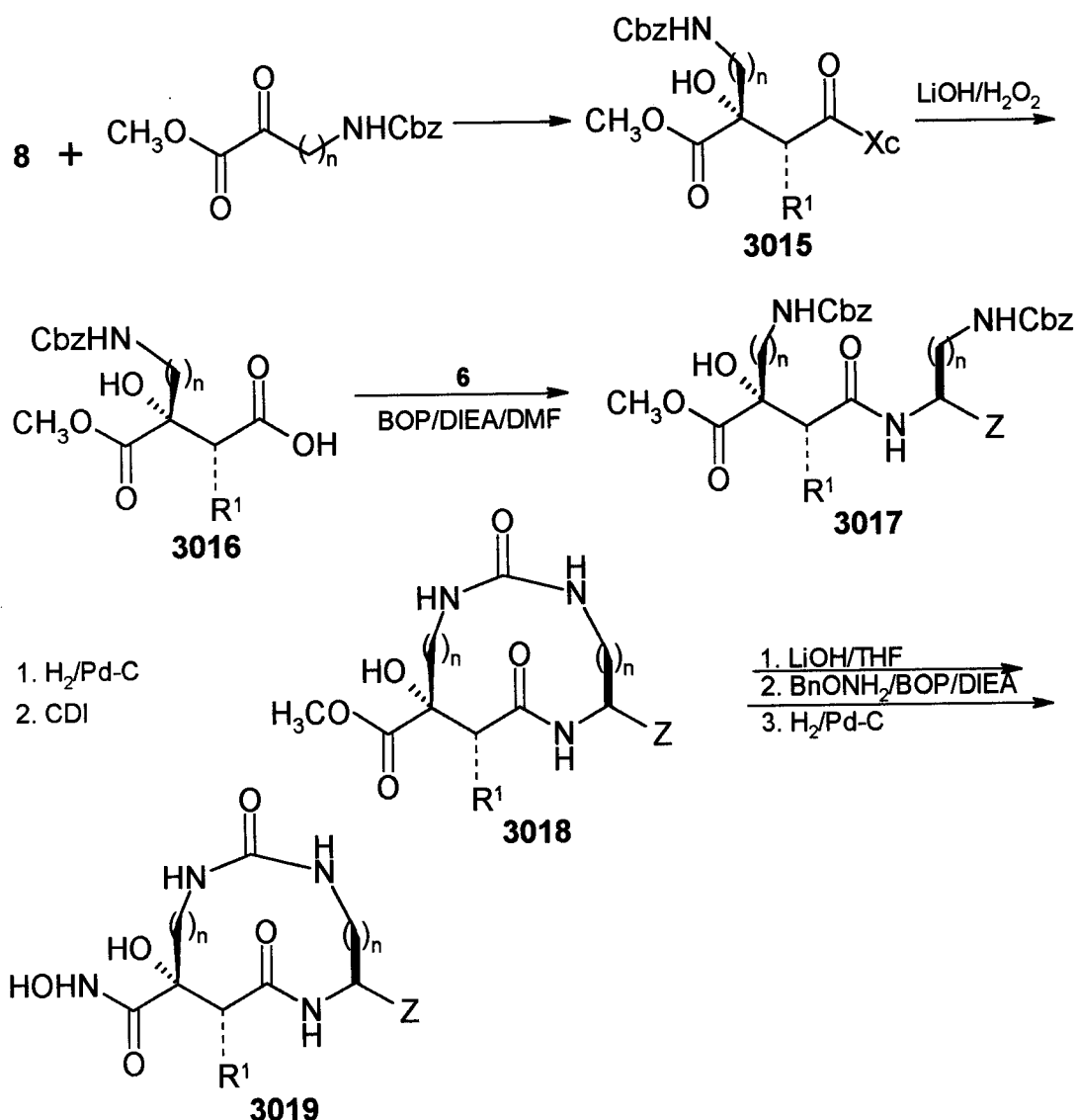
Junginio **7** kopuliavimas su **3006**, panaudojant CDI, duoda karbamatą **120**. Chiralinės pagalbinės grupės atskėlimas ir aminogrupės deblokavimas duoda aminorūgštį **3012**. Atlikus su ja makrociklo susidarymo reakciją, gaunamas junginys **3013**. Norimas galutinis junginys **3014** gaunamas analogiškai kaip pavaizduota 40 schemeje.

42 schema



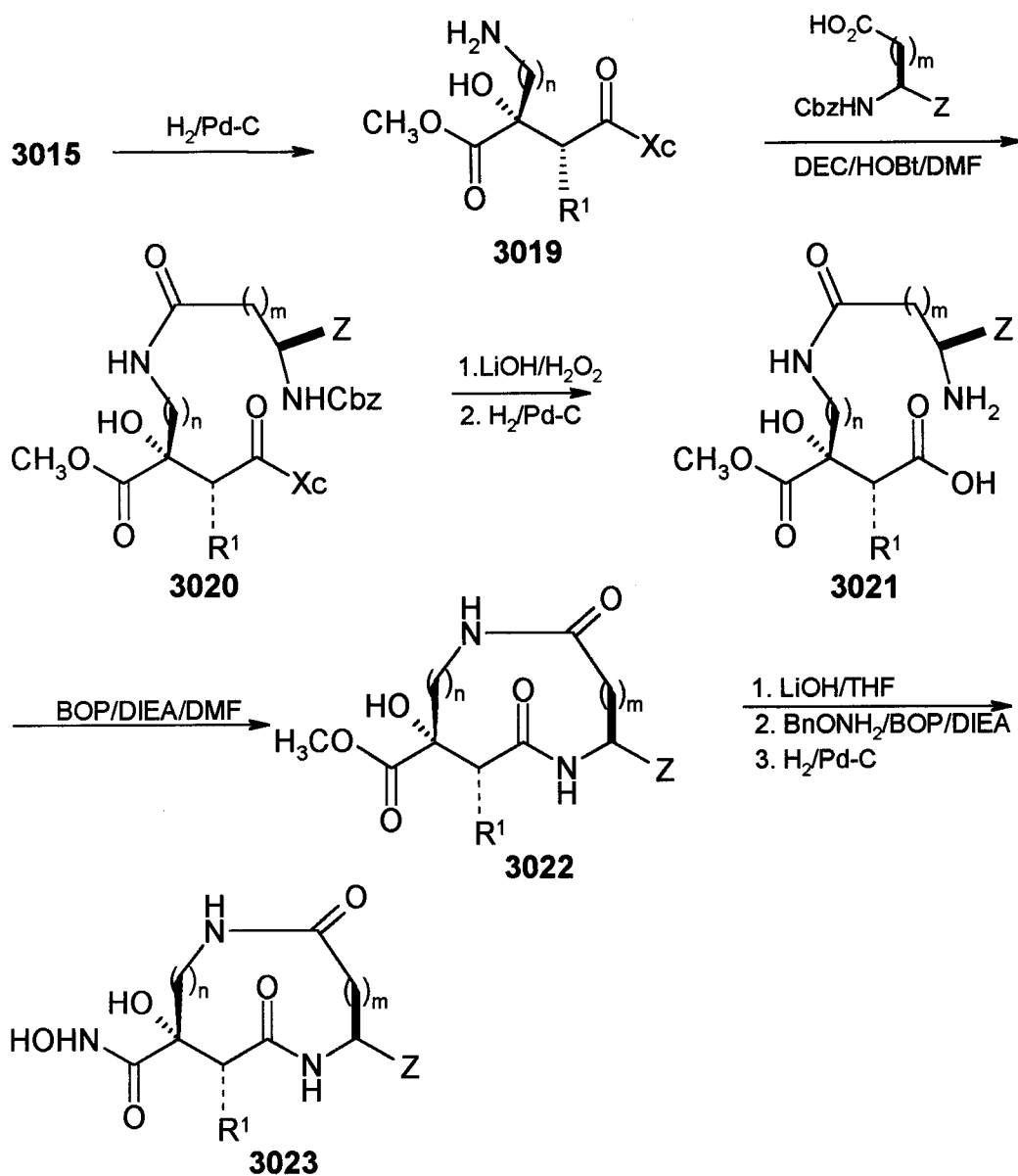
3019 formulės cikliniai karbamidai, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, gali būti pagaminami pagal žemiau duodamą 43 schemą. Tarpinis junginys **3015** yra gaunamas, veikiant 8 α -ketoaminokarboksiesteriu. Chiralinės pagalbinės grupės atskėlimas, o po to kopuliavimas su lizino arba ornitino dariniu **6** standartinės peptidų sintezės metodu duoda **3017**. Apsauginių grupių hidrinimas ir poveikis CDI duoda ciklinį karbamidą **3018**. Jo pavertimas į galutinį junginį **3019** atliekamas taip pat, kaip parodyta 40 schemeje.

43 schema



3023 formulės cikliniai laktamai, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, gali būti pagaminami pagal 44 schemą. Tarpinis junginys **3015** hidrinamas ir gaunamas aminas **3019**. Junginio **3019** kopuliavimas su asparto rūgšties arba glutamo rūgšties dariniu standartinėmis peptidų kopuliavimo sąlygomis duoda **3020**. Chiralinės pagalbinės grupės atskėlimas ir hidrinimas duoda aminorūgštį **3021**. Makrociklo sudarymas duoda ciklinį laktamą **3022**, kuris paverčiamas į norimą junginį **3023**, panaudojant 40 schemeje aprašytas sąlygas.

44 schema



141 formulės junginius, kuriuose Z yra N-alkilamidas, imidazolas arba benzimidazolas, galima pagaminti pagal 29 schemą. Atitinkamai pakeistas aminorūgšties esteris redukuojamas pagal Dibal'ą iki aldehido, po to pagaminamas cianhidrinai, ir jį hidrolizuojant gaunama rūgštis **134**. Ši rūgštis paverčiama į benzilo esterį **135**, iš jo pagal Mitsunobu reakciją gaunamas **136**. t-Butilo esterio deblokavimas, o po to peptidinis kopuliavimas su lizino arba ornitino dariniu duoda **138**. Bazinė hidrolizė duoda aminorūgštį, iš kurios sudaromas makrociklas, gaunant **139**. Hidrinant **139**, gaunama

karboksirūgštis **140**. Kopuliuojant **140** su O-benzilhidroksilaminu, o po to hidrinant, gaunamas galutinis junginys **141**.

Šio išradimo junginius galima pagaminti įvairiausias organinės sintezės specialistams žinomais būdais. Šio išradimo junginius galima susintetinti, panaudojant žemiau aprašytus būdus, kartu su organinėje sintezėje žinomais metodais arba jų variacijomis, žinomomis šios srities specialistams. Tinkamiausi metodai apima (bet jais neapsiribojama) žemiau aprašytus metodus. Visi čia cituojamos nuorodos yra pridedamos kaip literatūros šaltiniai.

Naujieji I formulės junginiai gali būti pagaminti, panaudojant šiame skyriuje aprašytas reakcijas ir metodikas. Reakcijos yra atliekamos tirpikliuose, tinkančiuose naudojamiems reagentams ir medžiagoms, ir yra tinkami atliekamiems virsmams realizuoti. Be to, žemiau duodamame sintezės būdų aprašyme reikia suprasti, kad visos pasiūlytos reakcijos sąlygos, įskaitant tirpiklį, reakcijos atmosferą, reakcijos temperatūrą, eksperimento trukmę ir apdorojimo metodikas, yra pasirinktos taip, kad jos yra standartinės tokiai reakcijai, ir tą lengvai atpažins specialistas. Organinės sintezės specialistui bus aišku, kad įvairiose molekulės dalyse esančios funkcinės grupės turi būti suderinamos su reagentais ir siūlomomis reakcijomis. Ne visi I formulės junginiai, patenkantys į duotą klasę, gali būti suderinami su kai kurių reakcijų sąlygomis, reikalingomis tam tikruose aprašytuose būduose. Tokie apribojimai pakaitų, kurie turi būti suderinami su reakcijos sąlygomis, atžvilgiu yra lengvai suprantami specialistams, ir tada turi būti naudojami kiti metodai.

PAVYZDŽIAI

Pavyzdžiuose naudojami tokie sutrumpinimai: "1x" - vieną kartą, "2x" - du kartus, "3x" - tris kartus, "pl.s" - platus singletas, "°C" - Celsijaus laipsniai, "Cbz" - benziloksikarbonilas, "d" - dubletas, "dd" - dvigubas dubletas, "ekv" - ekvivalentas, "g" - gramas arba gramai, "mg" - miligramas arba miligramai, "ml" - mililitras arba mililitrai, "H" - vandenilis arba vandeniliai, "¹H" - protonas, "val" - valanda arba valandos, "m" - multipletas, "M" - molis, "min" - minutė arba minutės, "lyd. temp." - lydymosi temperatūros intervalas, "Mhz" - megahercas, "MS" - masių spektroskopija, "BMR" - branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija, "t" - tripletas, "TLC" - plonasluoksnė chromatografija, "v/v" - tūrių santykis, "α", "β", "R" ir "S" - specialistams žinomi stereocheminiai pažymėjimai.

1(a) 3*R*-Alil-3-*t*-butoksikarbonil-2(*R*)-izobutilpropano rūgštis

I maišomą, atšaldytą (-78 °C) 20 g (87 mmol) 3-*t*-butoksikarbonil-2(*R*)-izobutilpropano rūgšties (1,15 g, 5 mmol) (kuri buvo aceotropiškai nudistiliuota su toluenu) tirpalą 400-se ml bevandenio THF per 30 min. per piltuvėlį supilama 180 mmol LDA. Pamašius 1 val., sulašinama 8,3 ml (96 mmol) alilo bromido. Reakcijos mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros, maišant per naktį. Reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje, o po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Likusi medžiaga ištirpinama etilacetate ir plaunama H₂O. Vandeninė fazė ekstrahuojama tris kartus etilacetatu, ir sumaišytos organinės frakcijos plaunamos 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ (2x), H₂O (2x), sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama MgSO₄. Sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 23,3 g (išeiga 99 %) medžiagos, kuri naudojamas negryninta. MS (M+Na)⁺ = 293.

1(b) 3*S*-Alil-3-*t*-butoksikarbonil-2(*R*)-izobutilpropano rūgštis

I maišomą, atšaldytą (-78 °C) 2 g **1(a)** rūgšties (kuri buvo aceotropiškai nudistiliuota 2 kartus su benzeno) tirpalą 25 ml bevandenio

THF per 15 min. per piltuvėlį supilama 16,3 mmol LDA. Reakcijos mišinys maišomas 15 min. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, o po to 15 min. kambario temperatūros ($24\text{ }^{\circ}\text{C}$) vandens vonioje. Tada reakcijos mišinys atšaldomas iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 min., o po to pridedama 15,6 ml 1M dietilaliuminio chlorido (heksane). Reakcijos mišinys pamaišomas 10 min. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, 15 min. kambario temperatūros vandens vonioje, tada vėl $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, ir po to reakcija stabdoma, greitai įpilant metanolio. Reakcijos mišinys sumažintame slėgyje sukonzentruojamas iki $\sim 1/4$ jo pradinio tūrio, gauta medžiaga ištirpinama 200 ml etilacetato ir tirpalas plaunamas 70 ml 1N HCl ir 100 g ledo mišiniu. Vandeniniai plovimo tirpalai du kartus ekstrahuojami etilacetatu. Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos 3,5 g KF, ištirpinto 100 ml vandens, tirpalu ir 15 ml 1N HCl (pH 3-4). Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 , nufiltruojama ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 92 % masės. ^1H BMR acetone- d_6 rodo $\sim 8:1$ anti/sin-izomerų santykį. MS $(\text{M}+\text{Na})^+ = 293$.

1(c) Benzil-3S-alil-3-t-butoksikarbonil-2(R)-izobutilpropanoatas

Į maišomą atšaldytą ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) 20,6 g (76 mmol) negrynintos pusiausvyrą pasiekusios rūgšties **1(b)** (8:1 mišinys) tirpalą 75 ml benzeno pridedama 11,4 ml (76 mmol) DBU, o po to 9,98 ml (84 mmol) benzilo bromido. Po 10 min. reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Tada reakcijos mišinys praskiedžiamas 3 kartus (palyginus su pradiniu tūriu) etilacetatu ir plaunamas 3 kartus 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Sumaišyti vandeniniai tirpalai ekstrahuojami 3 kartus etilacetatu. Tada sumaišytos organinės frakcijos plaunamos sočiu vandeniniu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO_4 , ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 2,2 % etilacetetu/heksanuose, ir gaunama 16,9 g benzilo esterio (62 % išeiga). MS $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ = 378$.

uo

**1(d) Benzil-3S-(3-hidroksipropil)-3-t-butoksikarbonil-2(R)-
izobutilpropanoatas**

Į maišomą atšaldytą (0 °C) 5,2 g olefino **1(c)** tirpalą 100 ml THF o\per vieną valandą pridedama 72,2 ml 0,5M 9-BBN THF-ne.Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros maišant 12 val. Mišinys atšaldomas iki 0 °C, o po to atsargiai per 5 min. sulašinama 2,9 ml H₂O (putoja). Pamaišius dar 20 min., per 5 min. sulašinama 8 ml H₂O, turinčio 3,21 g NaOAc ir tuo pačiu metu - 8 ml 30 % H₂O₂. Mišinys pamaišomas dar 20 min., po to sumažintame slėgyje nugarinamos lakios medžiagos. Likusi medžiaga ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu. Vandeninė fazė ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO₄ ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, naudojant eliuavimo gradientą iš 1:20 į 1:10 ir į 1:5 etilacetatas/heksanai; gaunama 3,5 g medžiagos (64 % išeiga). MS (M+H)⁺ = 379.

**1(e) Benzil-3S-(3-brompropil)-3-t-butoksikarbonil-2(R)-
izobutilpropanoatas**

Į maišomą atšaldytą (0 °C) 8,32 g trifenilfosfino, 2,15 g imidazolo ir 10,54 g anglies tetrabromido tirpalą 60 ml bevandenio CH₂Cl₂ per 15 min. sulašinama 8,0 g alkoholio **1(d)**, ištirpinto 60 ml bevandenio CH₂Cl₂. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to iš karto pridedama dar 1/2 ekvivalento trifenilfosfino, imidazolo ir anglies tetrabromido 30 ml CH₂Cl₂. Mišinys pamaišomas dar 2,5 val. 0 °C temperatūroje, 20 min. kambario temperatūroje (24 °C), po to praskiedžiamas 320 ml heksanų ir nufiltruojamas per trumpą silikagelio "kamštį", išplaunant 25 % etilacetatu/heksanuose. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o likusi medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1-10 % etilacetato/heksanuose gradientu; gaunama 6,1 g bromido (65 % išeiga). M+H = 442.

1(f) 3S-(3-brompropil)-3-t-butoksikarbonil-2(R)-izobutilpropano rūgštis

Į 10,5 g benzilo esterio **1(e)** 250 ml metanolio pridedama 1 g 10 % Pd-C. Mišinys maišomas H₂ atmosferoje (iš baliono) 3 val. Katalizatorius nufiltruojamas ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 8,3 g medžiagos. M+H = 352.

1(g) 3S-(2-brompropil)-3-t-butoksikarbonil-2(R)-izobutilpropanoil-[tirozin-metilo esteris]

Į 8,4 g rūgšties 200 ml DMF pridedama 5,5 g tirozino metilo esterio hidrochlorido ir 9,1 ml NMM. Į šį mišinį per 30 min. pridedama 9,52 g TBTU, ištirpinto 120 ml DMF. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje, o po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta masė ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas šalta 1N HCl. Vandeninė fazė ekstrahuojama 3 kartus etilacetatu. Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos iš eilės H₂O, sočiu NaHCO₃, H₂O, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamos MgSO₄. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 25-33 % etilacetatu/heksanuose; gaunama 9,5 g (75 % išeiga) kopuliuotos medžiagos ir 2,35 g HOBt prijungimo produkto. HOBt aduktas ištirpinamas 25 ml DMF, ir į tirpalą pridedama 0,57 ml NMM ir 1,2 g tirozino metilo esterio hidrochlorido. Reakcijos mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 30 min., po to pridedama 1,4 ml NMM ir 2,4 g esterio ir vėl šildoma 30 min. 60 °C temperatūroje. Mišinys apdorojamas taip pat kaip ir pradinės reakcijos atveju, ir gaunama 2,6 g papildomo produkto. M+H = 329.

1(h) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-t-butoksikarbonilas

Į šildomą (60 °C) ir maišomą 5,2 g Cs₂CO₃ suspensiją 130 ml bevandenio DMF ir 32,5 ml bevandenio DMSO per 15 min. pridedama 3,25 g bromido **1(g)**, ištirpinto 25 ml DMF. Tada reakcijos mišinys šildomas dar 30 min. 80 °C temperatūroje. Po to jis atšaldomas ledo vonioje ir reakcija

stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, ir gauta medžiaga paskirstoma etilacetato/vandens mišinyje. Vandeninis sluoksnius ekstrahuojamas 4 kartus etilacetatu, ir sumaišyti 5 ekstraktai plaunami 4 kartus H_2O , vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinami $MgSO_4$, o po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1,5 % $MeOH/CH_2Cl_2$, ir gaunama 2,0 g makrociklo (74 % išeiga). $M+H = 448$.

1(i) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksimetil)-
[10]paraciklofan-6-karboksirūgštis

Į 0,77 g t-butilo esterio **1(h)** pridedama 25 ml TFA. Reakcijos mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje. TFA nugarinama sumažintame slėgyje ir gaunama 0,67 g rūgšties. $M+H = 392$.

1(i) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksimetil)-
[10]paraciklofan-6-[N-(O-benzil)karboksamidas]

Į 1,8 g rūgšties 150 ml CH_2Cl_2 pridedama 0,75 g HOBt, 2 ml NMM, 0,81 g O-benzilhidroksilamino hidroklorido ir 1,06 g EDC. Reakcijos mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje. TLC 10 % $MeOH/CHCl_3$ parodė, kad yra pradinės rūgšties, todėl pridėta 50 mg TBTU, ir reakcijos mišinys maišomas dar 30 min. Kai TLC parodė, kad rūgštis sureagavo, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, ir į likusią medžiagą pridedama 50 ml DMF ir 4,3 g O-benzilhidroksilamino laisvos bazės. Reakcijos mišinys šildomas 80 °C temperatūroje 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga ištirpinama etilacetate ir tirpalas plaunamas 1N HCl, H_2O , sočiu vandeniniu $NaHCO_3$, H_2O , sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama $MgSO_4$. Tada lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, ir gaunama medžiaga, kuri pagal 1H BMR duomenis yra šiek tiek užteršta HOBt aduktu. Šiek tiek gelsva kieta medžiaga trinama verdančiame Et_2O , po to nufiltruojama ir gaunama 2,18 g (95 %) baltos kietos medžiagos.

113

arba, kitu būdu, aukščiau aprašytas kopuliavimas gali būti atliekamas, panaudojant HATU:

Į 2,4 g rūgšties tirpalą 75 ml bevandenio DMF pridedama 3,37 ml NMM, 5,24 g HATU ir 3,77 g O-benzilhidroksilamino. Pamaišius per naktį kambario temperatūroje, reakcijos mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 30 min. Atšaldžius lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga ištirpinama etilacetate ir plaunama 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu. Sumaišyti 4 organiniai ekstraktai plaunami tris kartus H₂O, vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄, ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga 4 kartus trinama su 1:1:2 etilacetato:heksano:eterio mišiniu, ir gaunama 1,4 g produkto. Pokristalizacinis tirpalas koncentruojamas, ir gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 25-90 % etilacetato/heksano gradientu; gaunama dar 1,05 g produkto. Sumarinė išeiga yra 81 %.

1(k) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksi)-
[10]paraciklofan-6-[N-(O-benzil)karboksamidas]

Į 0,7 g metilo esterio **1(j)** 65 ml THF ir 15 ml H₂O pridedama 2,23 ml sotaus vandeninio LiOH. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje, ir reakcija stabdoma 10 ml 1N HCl. Didžioji dalis tirpiklio nugarinama sumažintame slėgyje, praskiedžiama etilacetatu ir plaunama H₂O ir 20 ml 1N HCl. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 4 kartus etilacetatu. Sumaišytos etilacetato frakcijos plaunamos H₂O, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO₄, ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 0,67 g (99 % išeiga) baltos kietos medžiagos. M+H = 483.

15 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(hidroksimetil)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į atšaldytą (0 °C) maišomą 0,031 g (0,064 mmol) rūgšties tirpalą 2 ml bevandenio THF pridedama 0,19 ml 1M B₂H₆ tirpalo THF ir po 2 val. pridedama dar 0,19 ml 1M B₂H₆. Reakcijos mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki

kambario temperatūros, maišant per naktį. Borano perteklius suskaldomas lašinant H_2O . Medžiaga paskirstoma EtOAc ir H_2O , atskirtas vandeninis sluoksnius dar ekstrahuojamas 3 kartus EtOAc. Visi 4 ekstraktai sumaišomi ir plaunami H_2O , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami $MgSO_4$, ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu taip, kaip aprašyta aukščiau, ir gaunama 19 mg. medžiagos.

| 18 mg alkoholio 10 ml MeOH pridedama 25 mg 5 % Pd/BaSO₄. Purtant 50 psi (345 kPa) H_2 slėgyje 4 val., nufiltravus ir lakias medžiagas nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama 15 mg hidroksamo rūgšties. $M+H = 379$.

20 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(3-imidazolil)-propilkarboksamido-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,024 ml NMM, 17 ml aminopropilimidazolo ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,042 g produkto.

LRMS (mažos skiriamosios gebos masių spektre) rasta $(M+H)^+ = 590$.

Atvirkščiųjų fazių HPLC 70-5 % H_2O/CH_3CN (0,1 % TFA) 30 min. skleidimas: Sulaikymo laikas (RT) = 4,96 min.

| 0,040 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,065 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H_2 slėgyje 6 val., nufiltruojama ir gauta medžiaga gryninama atvirkščiųjų fazių HPLC metodu (90-30 % H_2O/CH_3CN su 0,1 % TFA 45 min.); gaunama 0,025 g hidroksamo rūgšties. LRMS rasta $(M+H)^+ = 500$.

115

23 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-piridil)-2-etilkarboksamido-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į maišomą 0,037 g rūgšties ir 2 ml CH_2Cl_2 mišinį pridedama 0,020 ml NMM, 10 ml aminoetilpiridino ir 0,032 g TBTU. Reakcija vykdoma taip, kaip aprašyta aukščiau, ir išgryninus gaunama 20 mg medžiagos.

Į 20 mg šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 35 mg 5 % Pd/BaSO₄. Papurčius mišinį 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 4 val., nufiltravus ir lakias medžiagas nugarinus sumažintame slėgyje, gauta medžiaga gryninama atvirkščiųjų fazių HPLC metodu (90-30 % H₂O/CH₃CN su 0,1 % TFA 30 min.); gaunama 15 mg hidroksamo rūgšties TFA druskos formoje. M+H = 497.

27 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(4-metil-piperazinilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į 0,030 g rūgšties 2 ml CH_2Cl_2 mišinį pridedama 0,016 ml NMM ir 14 ml N-metilpiperazino. Reakcija vykdoma taip, kaip aprašyta aukščiau, ir išgryninus gaunama 25 mg medžiagos.

Į 25 mg šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 45 mg 5 % Pd/BaSO₄. Papurčius mišinį 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 4 val., nufiltravus ir lakias medžiagas nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama 15 mg hidroksamo rūgšties. M+H = 475.

41 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-imidazolil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,061 g rūgšties tirpalas 4 ml DMF, pridėjus 0,096 ml NMM, 0,033 g 2-aminoimidazolo ir 0,053 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,018 g kopuliacijos produkto.

Į 0,015 g šios medžiagos 5 ml MeOH pridedama 0,020 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir gauta medžiaga gryninama atvirkščiųjų fazių HPLC metodu (90-30 % H₂O/CH₃CN su 0,1 % TFA 30 min.); gaunama 0,007 g hidroksamo rūgšties TFA druskos formoje. M+H = 457.

50 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-metil-karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

1(k) N-metilamidas pagaminamas taip, kaip aprašyta anksčiau, ir gaunamas **50(a)**.

Į 0,139 g **50(a)** 14 ml MeOH pridedama 0,19 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 45 psi (310 kPa) H₂ slėgyje Paro aparate 2 val. Mišinys nufiltruojamas per 0,45 mM PTFE membraninį filtrą ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje; gaunama 0,012 g baltos kietos medžiagos. Lyd. temp. 350-352 °C (skyla). M+H = 406.

55 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazolil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,050 g rūgšties tirpalas 3 ml CH₂Cl₂, pridėjus 0,028 ml NMM, 0,022 g fenilamindiamino ir 0,043 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,025 g produkto.

Į 0,022 g aukščiau minėto produkto tirpalą 3 ml THF pridedama 3 ml HOAc. Reakcijos mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir gaunama 0,021 g benzamidizolo produkto.

Į 0,020 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,035 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 4 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,012 g produkto. M+H = 465.

WZ

61 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(glicin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,030 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,030 ml NMM, 0,015 g glicin-N-metilamido hidrochlorido ir 0,026 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to pašildomas 80 °C temperatūroje 15 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės TLC metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,030 g produkto.

Į 0,025 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,035 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,020 g produkto. M+H = 463.

63 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į maišomą 0,030 g (0,062 mmol) rūgšties tirpalą 2 ml CH₂Cl₂ pridedama 0,034 ml NMM ir 17 mg L-alanino metilamido hidrochlorido ir 26 mg TBTU. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Po to jis išpilamas į 10 % citrinos rūgšties tirpalą vandenyje ir ekstrahuojamas 3 kartus CHCl₃. Visi CHCl₃ ekstraktai sumaišomi ir plaunami H₂O, sočiu vandeniniu NaHCO₃, H₂O, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO₄. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃. Pagrindinė juosta išimama, susmulkinama į miltelius ir plaunama 150 ml 10 % MeOH/CHCl₃; gaunama 20 mg norimo produkto.

Į 20 mg šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 30 mg 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 4 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 15 mg norimos hidroksamo rūgšties. M+H = 477.

65 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,036 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,037 ml NMM, 0,021 g D-alanin-N-metilamido ir 0,031 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 15 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,050 g kopuliavimo produkto.

Į 0,040 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,050 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 4 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,029 g produkto. M+H = 477.

67 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-valin-N-metilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,039 ml NMM, 0,022 g L-valin-N-metilamido ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,038 g kopuliavimo produkto.

Į 0,035 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,050 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,030 g produkto. M+H = 505.

70 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(O-metil) tirozin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į 0,030 g (0,062 mmol) rūgšties 3 ml DMF pridedama 0,030 ml NMM, 0,029 g O-metiltirozin-N-metilamido ir 0,026 g TBTU. Reakcijos mišinys

pašildomas 80 °C temperatūroje 20 min. DMF nugarinamas sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga ištirpinama EtOAc ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami 3 kartus EtOAc, ekstraktai sumaišomi ir plaunami H₂O, sočiu NaHCO₃, H₂O, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄ ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 0,033 g produkto, kuris naudojamas negrynintas.

Į 0,030 g šio produkto 10 ml MeOH pridedama 0,040 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir gauta medžiaga gryninama atvirkštinių fazių HPLC metodu (nuo 90 % iki 30 % H₂O/CH₃CN su 0,1 % TFA, 30 min.); gaunama 19 mg hidroksamo rūgšties. M+H = 583.

71 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-serin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į 0,025 g aukščiau minėto t-butilo eterio **75** pridedama 3 ml TFA. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir gaunama 0.020 g produkto. M+H = 493.

72 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(β-alanin-N-metilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,039 ml NMM, 0,020 g β-alanin-N-metilamido ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 15 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,043 g kopuliavimo produkto.

Į 0,040 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,050 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,030 g produkto. M+H = 499.

73 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-serin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į 0,020 g eterio pridedama 3 ml TFA. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir gaunama 0,015 g produkto.

LRMS rasta $(M+H)^+ = 493$, $(M+Na)^+ = 515$.

Atvirkštinių fazių HPLC, 90-20 % H_2O/CH_3CN (0,1 % TFA) 30 min. skleidimas: RT = 11,67 min.

75 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-(O-tret-butil)serin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,062 g rūgšties tirpalas 3 ml DMF, pridėjus 0,035 ml NMM, 0,045 g O-t-butylserin-N-metilamido ir 0,054 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 15 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/ $CHCl_3$, ir gaunama 0,080 g produkto.

Į 0,075 g šio produkto 10 ml MeOH pridedama 0,100 g 5 % Pd/ $BaSO_4$. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H_2 slėgyje 4 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,050 g produkto. $M+H = 549$.

77 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[D-(O-tret-butil)serin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,024 ml NMM, 0,033 g O-t-butyl-D-serin-N-metilamido ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25

mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 3 % MeOH/CHCl₃, ir gaunama 0,040 g produkto.

Į 0,035 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,050 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,030 g produkto. LRMS rasta (M+H)⁺ = 549.

90 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-lizin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,024 ml NMM, 0,035 g L-lizin-N-metilamido ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃ ir vieną kartą 10 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,035 g kopuliavimo produkto.

LRMS rasta (M+H)⁺ = 744, (M+Na)⁺ = 766.

Į 0,030 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,040 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,026 g produkto. LRMS rasta (M+H)⁺ = 520.

95 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-benzilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Į 0,030 g (0,06 mmol) rūgšties suspensiją 2 ml CH₂Cl₂ pridedama 0,015 ml NMM ir 24 mg TBTU. Reakcijos mišinys pamaišomas 30 min., po to pridedama 10 ml benzilamino, ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. Tada mišinys praskiedžiamas CHCl₃ ir plaunamas vieną kartą 1N HCl, ir vieną kartą H₂O. Abu vandeniniai sluoksniai sumaišomi ir ekstrahuojami tris kartus CHCl₃. Visi keturi CHCl₃ ekstraktai sumaišomi ir plaunami H₂O, sočiu vandeniniu NaHCO₃, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO₄.

Sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 30 mg (85 % išeiga) benzilamido. $M+H = 572$; $M+Na = 594$.

Į 25 mg aukščiau aprašytos medžiagos 10 ml MeOH pridedama 35 mg 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per 0,45 mM PTFE membraninį filtrą ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 15 mg hidroksamo rūgšties. $M+H = 482$.

106 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(4-aminosulfonilfenil)etilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,024 ml NMM, 0,029 g (4-aminosulfonilfenil)etilamino ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 5 % MeOH/CHCl₃ ir vieną kartą 10 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,040 g kopuliacijos produkto.

LRMS rasta $(M+H)^+ = 665$, $(M+Na)^+ = 687$.

Atvirkštinių fazių HPLC, 70-5 % H₂O/CH₃CN (0,1 % TFA) 30 min. skleidimas: RT = 11,39 min.

Į 0,035 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,050 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,030 g produkto. LRMS rasta $(M+H)^+ = 575$, $(M+Na)^+ = 597$.

107 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-benzimidazolil)metilkarboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 0,024 ml NMM, 0,021 g aminometilbenzimidazolo ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min.

Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 3 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,030 g produkto.

LRMS rasta $(M+H)^+ = 612$.

Atvirkštinių fazių HPLC, 90-20 % H₂O/CH₃CN (0,1 % TFA) 30 min. skleidimas: RT = 13,01 min.

I 0,025 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,035 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir gauta medžiaga gryninama atvirkštinių fazių HPLC (nuo 90 % iki 30 % H₂O/CH₃CN su 0,1 % TFA, 45 min.); gaunama 0,020 g hidroksamo rūgšties. LRMS rasta $(M+H)^+ = 522$.

108 pavyzdys: 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazolkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

0,035 g rūgšties tirpalas 2 ml DMF, pridėjus 24 ml NMM, 0,019 g aminobenzimidazolo ir 0,030 g TBTU, maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pašildomas 80 °C temperatūroje 30 min. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant du kartus 3 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,036 g kopuliavimo produkto.

I 0,030 g šios medžiagos 10 ml MeOH pridedama 0,045 g 5 % Pd/BaSO₄. Mišinys purtomas 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 6 val., nufiltruojama ir gauta medžiaga gryninama atvirkštinių fazių HPLC (nuo 90 % iki 30 % H₂O/CH₃CN su 0,1 % TFA, 45 min.); gaunama 0,020 g hidroksamo rūgšties. M+H = 508.

120(a) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-benziloksikarboksamidas

Pagal aukščiau panaudotą sintezės seką pagaminamas **120(a)**, kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 525,3; rasta 525,6.

120 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **120(a)** (122,1 mg, 0,233 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (102 mg, 100 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 435,3; rasta 435,3.

126 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-metoksietiloksi)karboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **126(a)** (50,6 mg, 0,0890 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (42,6 mg, 100 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 479,3; rasta 479,4.

126(a) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-metoksietiloksi)karboksil)-[10]paraciklofan-6-N-benziloksikarboksamidas

126(a) (100,6 mg, 0,197 mmol), 2-metoksietanolio (0,020 ml, 1,3 ekv.) ir 1-hidroksibenzotriazolo hidrato (0,0266g, 1 ekv.) tirpalą tetrahidrofurane (6 ml) kambario temperatūroje supilamas 1,0 N N,N'-dicikloheksilkarbodiimido (0,2 ml, 1 ekv.) tirpalas dichlormetane. Palaikius 20 val. kambario temperatūroje ir pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 4 val., reakcija stabdoma sočiu amonio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir koncentruojami. Po chromatografijos per silikagelį (metanolis-dichlormetanas, 2:98 po to 4:96 ir po to 6:94) gaunamas **126(a)** (51,2 mg, 46 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 569,4; rasta 569,5.

128 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-feniletiloksi)karboksi)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (32,3 mg, 0,063 mmol) veikiama 2-feniletanolio (9,3 mg, 1,2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (34,6 mg, 89 %). Šio kopuliavimo produkto (34,6 mg,

225

0,0563 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (26,0 mg, 88 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 525,3; rasta 525,4.

129 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-

(dimetilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,0800 mmol) veikiama dimetilamino hidrochloridu (16 mg, 2,45 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (36,0 mg, 84 %). Šio kopuliavimo produkto (31,7 mg, 0,0590 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (26,2 mg, 99 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 448,3; rasta 448,5.

132 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(1-(N-

metilkarboksamido)metilkarboksil)-[10]paraciklofan-6-N-

hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (32,9 mg, 0,0644 mmol) veikiama 2-hidroksi-N-metilacetamidu (8,6 mg, 1,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (25,3 mg, 68 %). Šio kopuliavimo produkto (25,1 mg, 0,0431 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (21,1 mg, 99 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 429,3; rasta 429,4.

139 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-

imidazolil)propilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-

hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (97,2 mg, 0,190 mmol) veikiama 1-(3-aminopropil)imidazolu (0,0273 ml, 1,2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (96,0 mg, 82 %). Šio kopuliavimo produkto (92,9 mg, 0,150 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (76,0 mg, 96 %). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 528,3; rasta 528,5.

139.TFA pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-imidazolilpropilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas

[139 (38,5 mg, 0,0730 mmol) suspensiją dichlormetane (6 ml) pridedama trifluoracto rūgštis (1 lašas). Pamaišius keletą minučių kambario temperatūroje, homogeninis tirpalas koncentruojamas ir gaunamas **34** (48 mg, 100 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 528,3; rasta 528,6.

142 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(2-piridil)etilkarboksamido-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (35,2 mg, 0,0689 mmol) veikiama 2-(2-aminoetil)piridinu (10,9 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (36,1 mg, 85 %). Šio kopuliavimo produkto (35,8 mg, 0,0582 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (31,3 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 525,4; rasta 525,5.

146 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (43,5 mg, 0,0852 mmol) veikiama 1-metilpiperazinu (0,0142 ml, 1,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (43,5 mg, 86 %). Šio kopuliavimo produkto (43,5 mg, 0,0734 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (38,2 mg, 99 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 503,3; rasta 503,6.

156 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilaminosulfonil)etilkarboksamido-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (34,9 mg, 0,0683 mmol) veikiama etilendiaminu (0,050 ml, 11 ekv.), o po to metansulfonilchloridu (0,145 ml, 27,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (35,6 mg, 83 %). Šio kopuliavimo produkto (46,9 mg, 0,0743

mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (40,3 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 541,3; rasta 541,5.

157 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-(N-metilaminosulfonil)butilkarboksamido-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (35,2 mg, 0,0689 mmol) veikiama 1,4-diaminobutanu (84,6 mg, 14 ekv.), o po to metansulfonilchloridu (0,186 ml, 35 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (24,2 mg, 53 %). Šio kopuliavimo produkto (24,0 mg, 0,0364 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (20,0 mg, 97 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 569,3; rasta 569,5.

158 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(cikloheksilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,0689 mmol) veikiama cikloheksilaminu (0,012 ml, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (41,7 mg, 88 %). Šio kopuliavimo produkto (35,4 mg, 0,0598 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (30,5 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 502,4; rasta 502,5.

159 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilaminosulfonil)heksilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (35,2 mg, 0,0689 mmol) veikiama 1,6-diaminoheksanu (89,6 mg, 11 ekv.), o po to metansulfonilchloridu (0,150 ml, 28 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (28,1 mg, 59 %). Šio kopuliavimo produkto (28,1 mg, 0,0409 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (25,0 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 597,3; rasta 597,6.

165 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochloridas

Hidroksamatas **205** (25 mg, 0,0386 mmol) veikiamas 4N vandenilio chlorido tirpalu dioksane (1 ml) 40 min., koncentruojama ir gaunamas norimas produktas (18,2 mg, 81 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 548,4; rasta 548,5.

169 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(metilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal reakcijų seką, panaudotą **50** gauti, buvo susintetintas **169**, kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 434,3; rasta 434,4.

180 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(glicin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,080 mmol) veikiama glicin-N-metilamido hidrochloridu (15,0 mg, 1,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (42,2 mg, 91 %). Šio kopuliavimo produkto (33,1 mg, 0,057 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (27,1 mg, 97 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 491,3; rasta 491,5.

182 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,080 mmol) veikiama L-alanin-N-metilamidu (12,2 mg, 1,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (40,9 mg, 86 %). Šio kopuliavimo produkto (33,0 mg, 0,0555 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (28,0 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 505,4; rasta 505,6.

184 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(D-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,080 mmol) veikiama D-alanin-N-metilamidu (12,2 mg, 1,5 ekv.), ir

gaunamas norimas kopuliavimo produktas (39,0 mg, 82 %). Šio kopuliavimo produkto (32,0 mg, 0,054 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (27,9 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 505,4; rasta 505,5.

194 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-serin(O-tret-butil)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (81,6 mg, 0,160 mmol) veikiama O-tret-butil-L-serin-N-metilamidu (41,8 mg, 1,5 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (82,8 mg, 77,6 %). Šio kopuliavimo produkto (76,0 mg, 0,114 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (66,7 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 577,4; rasta 577,6.

199 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(karbometoksi)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (35,2 mg, 0,0689 mmol) veikiama metil-3-aminopropionato hidrochloridu (12,4 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (36,9 mg, 90 %). Šio kopuliavimo produkto (36,9 mg, 0,0620 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (31,0 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 506,3; rasta 506,4.

201 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(hidroksikarbonil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (35,2 mg, 0,0689 mmol) veikiama benzil-3-aminopropionatu (31,5 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (40,6 mg, 90 %). Šio kopuliavimo produkto (40,6 mg, 0,0617 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (30,5 mg, 100 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 492,3; rasta 492,3.

203 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksikarbonil)karbometil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (50,2 mg, 0,0983 mmol) veikiama N^δ-BOC-ornitino metilo esterio hidrochloridu (36,2 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (58,2 mg, 80 %). Šio kopuliavimo produkto (28,0 mg, 0,0379 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (24,6 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 649,4; rasta 649,5.

205 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksikarbonil)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (60 mg, 0,118 mmol) veikiama N^δ-BOC-ornitino N-metilamido hidrochloridu (42,9 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (52,2 mg, 60 %). Šio kopuliavimo produkto (21,0 mg, 0,0285 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (18,6 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 648,4; rasta 648,6.

207 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitinkarboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochloridas

Amido kopuliavimo produktas (31,1 mg, 0,0421 mmol) **203** gauti veikiamas 4N vandenilio chlorido tirpalu dioksane (1 ml) 1 val., norint pašalinti BOC grupę. Gautos negrynintos medžiagos hidrinimas davė hidroksamatą (24,8 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 549,4; rasta 549,5.

209 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-lizinkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (105,6 mg, 0,207 mmol) veikiama N^ε-Cbz-L-lizinamido hidrochloridu (85,0 mg, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (130 mg, 82 %). Šio

kopuliavimo produkto (113,2 mg, 0,147 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (74,5 mg, 93 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 548,4; rasta 548,5.

211 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-

(feniletikarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (44,6 mg, 0,0873 mmol) veikiama fenetilaminu (0,0219 ml, 2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (46,5 mg, 87 %). Šio kopuliavimo produkto (46,5 mg, 0,0758 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (39,2 mg, 99 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 524,4; rasta 524,5.

212 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-

(hidroksikarboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (205 mg, 0,401 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (168 mg, 99 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 421,3; rasta 421,4.

212(a) 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(hidroksikarboksil)-

[10]paraciklofan-6-N-benziloksikarboksamidas

1N ličio hidroksido tirpalas vandenyje (7,5 ml, 4,23 ekv.) supilamas į **120(a)** (930 mg, 1,77 mmol) tirpalą terahidrofurane (20 ml) 0 °C temperatūroje. Palaikius 25 min. kambario temperatūroje, mišinys neutralizuojamas 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 40 ml). Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunamas **212(a)** (840 mg, 93 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 511,3; rasta 511,4.

213 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(3,4-

dimetoksifenil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-

hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (29,2 mg, 0,0572 mmol) veikiamas 2-(3,4-dimetoksifenil)etilaminu (14,7 mg, 1,2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (31,8 mg, 83 %). Šio kopuliavimo produkto (31,6 mg, 0,0469 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (24,6 mg, 90 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 584,4; rasta 584,6.

214 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-

(benzilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (40,8 mg, 0,080 mmol) veikiamas benzilaminu (0,0114 ml, 1,3 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (43,0 mg, 90 %). Šio kopuliavimo produkto (33,0 mg, 0,055 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (28,2 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 510,3; rasta 510,5.

215 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-

morfolino)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (41,2 mg, 0,0807 mmol) veikiamas 4-(2-aminoetil)morfolinu (0,015 ml, 1,4 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (40,0 mg, 80 %). Šio kopuliavimo produkto (39 mg, 0,0626 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (30,4 mg, 91 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 533,4; rasta 533,5.

217 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(4-

morfolino)propilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (44,4 mg, 0,0870 mmol) veikiamas 4-(3-aminopropil)morfolinu (0,0254 ml, 2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (40,0 mg, 72 %). Šio kopuliavimo produkto (40,0 mg, 0,0628 mmol) hidrinimas, esant vandenilio chloridui (1 ekv.), davė hidroksamatą (34,2 mg, 93 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 547,4; rasta 547,5.

224 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(difeniletikarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (29,8 mg, 0,0584 mmol) veikiamas 2,2-difeniletilaminu (11,5 mg, 1,2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (32,2 mg, 80 %). Šio kopuliavimo produkto (32,0 mg, 0,0464 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (27,6 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 600,4; rasta 600,6.

225 pavyzdys 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-sulfonilaminofenil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas

Pagal metodiką, analogišką anksčiau naudotai, **212(a)** (70,0 mg, 0,137 mmol) veikiamas 4-(2-aminoetil)benzensulfonamidu (33,0 mg, 1,2 ekv.), ir gaunamas norimas kopuliavimo produktas (80,7 mg, 85 %). Šio kopuliavimo produkto (76,6 mg, 0,111 mmol) hidrinimas davė hidroksamatą (65,4 mg, 98 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 603,3; rasta 603,6.

710 pavyzdys 4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(karboksimetil)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas

Homo-homo-tirozino sintezė:

710(a) Į maišomą, atšaldytą (0 °C) 5,0 g 3-(4-benziloksifenil)propanolio tirpalą 100 ml bevandenio CH₂Cl₂ pridedama 4,3 ml trietilamino, o po 10 min. pridedama 1,76 ml metansulfonilchlorido. Reakcijos mišinys maišomas vieną valandą, po to supilamas į sotų NaHCO₃ tirpalą vandenyje. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CH₂Cl₂. Visi trys CH₂Cl₂ ekstraktai sumaišomi, plaunami H₂O, 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje, H₂O, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄, ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama kiekybinė metansulfonato (balta kieta medžiaga) išeiga.

LRMS M+H = 338.

710(b) Į aukščiau aprašytą metansulfonato tirpalą 100 ml acetono pridedama 3,9 g NaI. Pamaišius per naktį kambario temperatūroje pridedama dar 3,9 g NaI, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Mišinys nufiltruojamas, ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Kieta medžiaga, kuri tuoj pat pagelsta, ištirpinama heksane, ir tirpalas plaunamas H₂O, du kartus 5 % natrio tiosulfato tirpalu vandenyje, H₂O, sočiu NaCl, džiovinama MgSO₄, ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunama 6,79 g jodido, kuris yra balta kieta medžiaga. LRMS M+H = 370.

710(c) Į maišomą, atšaldytą (-78 °C) 1,15 g LiCl (išdžiovintas liepsna kaitinamoje kolboje vakuumu) ir 0,99 g Meyers reagento (Meyers et al., JACS, 1995, 117, 8488) suspensiją 30 ml bevandenio THF per 10 min. pridedama 8,7 ml 1M LDA THF/heksanuose. Mišinys maišomas 20 min. -78 °C temperatūroje ir 30 min. 0 °C temperatūroje, po to per 10 min. sulašinamas 1,57 g jodido tirpalas 10 ml bevandenio THF. Maišant, reakcijos mišinys paliekamas per naktį, kad lėtai sušiltų iki kambario temperatūros. Reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje, ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Likusi medžiaga ištirpinama EtOAc, tirpalas plaunamas H₂O, 5 % natrio tiosulfato tirpalu vandenyje, H₂O, sočiu vandeniniu NaHCO₃, H₂O, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄ ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 4:100 MeOH/CHCl₃; gaunama 0,9 g produkto **710(c)**. LRMS M+H = 447.

Pseudoefedrinamido hidrolizė

710(d) Į 3,5 g alkilinimo produkto **710(c)** 40 ml H₂O ir 25 ml MeOH pridedama 15,7 ml 1N vandeninio NaOH. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., po to pridedama dar 25 ml MeOH. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 3 valandas, po to sumažintame slėgyje nugarinamos lakios medžiagos. Kieta medžiaga trinama su CH₂Cl₂, ir nufiltravus, gaunama 5,5 g natrio hidroksido ir produkto natrio druskos.

Filtrato CH_2Cl_2 nugarinamas sumažintame slėgyje, o likusi kieta medžiaga trinama su Et_2O , ir gaunama dar 1,1 g produkto **710(d)**. LRMS $\text{M}+\text{H} = 298$.

Metilo esterio gavimas

710(e) Į aukščiau aprašytą NaOH ir natrio druskos mišinį 150 ml MeOH pridedama 3 ml konc. HCl . Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga ištirpinama EtOAc , ir tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 2,4 g metilo esterio. LRMS rasta $(\text{M}+\text{H})^+ = 314$.

Homo-homo-tirozino kopuliavimas prie sukcinato fragmento

710(f) Į maišomą, atšaldytą ($0\text{ }^\circ\text{C}$) 0,90 g rūgšties tirpalą 20 ml bevandenio DMF pridedama 0,79 g aminorūgšties metilo esterio **710(e)**, 1,14 ml NMM ir 0,884 g TBTU. Reakcijos mišinys maišomas 20 min. $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje ir 2 val. kambario temperatūroje. Tada reakcijos mišinys praskiedžiamas 300 ml EtOAc ir plaunamas 5 kartus 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Visi vandeniniai plovimo skysčiai sumaišomi ir ekstrahuojami 5 kartus EtOAc . Visi 6 organiniai tirpalai sumaišomi ir plaunami 5 kartus sočiu vandeniniu NaHCO_3 , vieną kartą sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO_4 . Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuavimui panaudojant 15-20 % EtOAc heksanuose gradientą; gaunama 1,2 g kopuliavimo produkto. LRMS $\text{M}+\text{H} = 674$.

710(g) Į maišomą 1,2 g benzileterio tirpalą 50 ml MeOH pridedama 5 ml acto rūgšties ir 0,15 g paladžio juodžio IPA suspensijos pavidalu. Mišinys maišomas 1 atm. H_2 slėgyje 3 val. Katalizatorius nufiltruojamas, ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 0,76 g deblokuoto produkto. LRMS $\text{M}+\text{H} = 494$.

710(h) Į maišomą 0,40 g alkoholio **710(l)** tirpalą 20 ml bevandenio CH_2Cl_2 pridedama 0,89 g anglies tetrabromido ir 0,70 g trifenilfosfino. Reakcijos mišinys pamaišomas 1 val., po to supilamas į 10 % citrinos rūgšties tirpalą vandenyje, atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus CH_2Cl_2 . Visi 4 CH_2Cl_2 tirpalai sumaišomi ir plaunami H_2O , sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO_4 . Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuavimui panaudojant 25-50 % EtOAc heksanuose gradientą; gaunama 0,32 g bromido **710(h)**. LRMS rasta $(\text{M}+\text{H})^+ = 558$.

710(i) Į maišomą, atšaldytą (0°C) 0,29 g bromido tirpalą 60 ml bevandenio DMF iš karto pridedama 0,21 g Cs_2CO_3 . Pamaišius 2 val., reakcijos mišinys supilamas į EtOAc ir plaunamas 2 kartus 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje ir 3 kartus H_2O . Visi vandeniniai tirpalai sumaišomi ir ekstrahuojami 5 kartus EtOAc. Visi 6 EtOAc tirpalai sumaišomi, plaunami H_2O , 2 kartus sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO_4 . Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 20 % EtOAc heksanuose; gaunama 0,08 g (32 % išeiga) makrociklinio junginio. LRMS rasta $(\text{M}+\text{H})^+ = 476$; $(\text{M}+\text{Na})^+ = 498$.

710(k) Į 0,150 g **710(j)** pridedama 5 ml TFA. Pamaišius 2 val., lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir gaunama 0,125 g rūgšties. LRMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$.

710(l) Į maišomą 0,073 g **710(k)** tirpalą 8 ml bevandenio CH_2Cl_2 pridedama 0,024 g HOBT, 0,077 ml NMM, 0,033 g O-benzilhidroksilamino hidrochlorido ir 0,043 g DEC. Reakcijos mišinys maišomas 2 val., po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Į likusią medžiagą pridedama 3 ml bevandenio DMF ir 0,16 g O-benzilhidroksilamino. Reakcijos mišinys pašildomas 80°C temperatūroje 45 min., po to supilamas į EtOAc, ir tirpalas plaunamas 5 kartus 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Sumaišyti vandeniniai plovimo tirpalai ekstrahuojami 5 kartus EtOAc, ir 6 sumaišyti

ekstraktai plaunami 2 kartus H₂O, 2 kartus sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO₄. Gauta medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 3 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,079 g O-benzilhidroksamato.

710 pavyzdys 4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(karboksimetil)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas

I 10 mg gautos medžiagos 5 ml MeOH pridedama 25 mg 5 % Pd/BaSO₄. Papurčius 50 psi (345 kPa) H₂ slėgyje 2 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 7 mg hidroksamo rūgšties. LRMS rasta (M+H)⁺ = 435.

759(a) I 0,035 g metilo esterio **710(l)** 3 ml THF ir 1 ml H₂O pridedama 0,13 ml sotaus vandeninio LiOH. Reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje, ir reakcija stabdoma 2 ml 1N HCl. Šis mišinys praskiedžiamas EtOAc, parūgštinamas 1N HCl ir ekstrahuojamas 3 kartus EtOAc. Visi 3 EtOAc ekstraktai sumaišomi ir plaunami H₂O, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄ ir nugarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunama 0,025 g rūgšties. LRMS rasta (M+H)⁺ = 511; (M+Na)⁺ = 533.

759 pavyzdys 4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(N-metilkarboksamido)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas

I 0,023 g rūgšties **759(a)** tirpalą 1 ml DMF pridedama 15 ml NMM ir 0,016 g TBTU. Pamaišius 5 min., pridedama 16 ml 40 % MMA tirpalo vandenyje, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min., praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas 4 kartus 10 % citrinos rūgšties tirpalu vandenyje. Visi 5 EtOAc ekstraktai sumaišomi, plaunami H₂O, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO₄. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o gauta medžiaga gryninama preparatyvinės plokštelių chromatografijos metodu (1 mm su 0,25 mm koncentracijos zona), eliuuojant vieną kartą 3 % MeOH/CHCl₃; gaunama 0,011 g produkto. LRMS rasta (M+H)⁺ = 524; (M+Na)⁺ = 546.

Į 11 mg gautos medžiagos 10 ml MeOH pridedama 30 mg 5 % Pd/BaSO₄. Papurčius 45 psi (310 kPa) H₂ slėgyje 3 val., nufiltruojama ir nugarinus lakias medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 7 mg hidroksamo rūgšties **759**. LRMS rasta (M+H)⁺ = 434.

869 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(N-metilkarboksamido)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

869(a)

Į tarpinio alkoholio **1(d)** (11,4 g, 33,1 mmol) ir 4-nitrofenilchlorformiato (10,0 g, 50 mmol) tirpalą 50 ml CH₂Cl₂, atšaldytą ledo vonioje, lėtai pridedama N-metilmorfolino (4,4 ml, 40 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama 200 ml EtOAc. Šis tirpalas perplaunamas sočiu NaCl tirpalu 3 kartus, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuavimui panaudojant 10 % EtOAc/heksane, gaunamas norimas produktas (15,0 g, 91 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. DCI-MS: išskaičiuota (M+NH₄)⁺ = 561, rasta 561.

869(b) Į **869(a)** (15,20 g, 27,28 mmol) ir N^α-Cbz-N^δ-metil-L-lizino metilo esterio HCl druskos (11,22 g, 32,78 mmol) tirpalą pridedama kalio karbonato (15 g, 109 mmol), ir mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 1 val. Netirpi medžiaga nufiltruojama ir pridedama EtOAc. Tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuavimui panaudojant 15 % EtOAc/heksane, gaunamas alyvos pavidalo produktas (17,0 g, 91 %). ESI-MS: išskaičiuota M+1 = 713,5; rasta 713,7.

869(c) **869(b)** (10,0 g, 14,02 mmol) ištirpinamas 30 ml MeOH, ir tirpalas hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje, katalizatoriumi naudojant 10 % Pd-C (1,0 g). Katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas

alyvos pavidalo produktas (6,8 g, 100 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 489,4$; rasta 489,6.

869(d) Į BOP (9,2 g, 20,8 mmol) ir diizopropiletilamino (12 ml, 70 mmol) tirpalą 600 ml CHCl_3 , atšaldytą ledo vonioje, per 2 val. sulašinamas **869(c)** (6,8 g, 13,9 mmol) tirpalas 50 ml CHCl_3 , ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Vakuume nugarinamas CHCl_3 ir pridedama EtOAc. Šis tirpalas plaunamas 5 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO_3 ir vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuavimui panaudojant 4 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gaunamas ciklinis miltelių pavidalo produktas (3,4 g, 46 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 471,4$; rasta 471,5.

869(e) **869(d)** (2,6 g, 5,5 mmol) veikiamas 20 ml 50 % TFA CH_2Cl_2 1 val., ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas alyvos pavidalo produktas (2,3 g, 100 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 415,3$; rasta 415,4.

869(f) Į **869(e)** (2,2 g, 5,3 mmol) ir O-benzilhidroksilamino hidroklorido (0,96 g, 6,15 mmol) tirpalą 10 ml DMF, atšaldytą ledo vonioje, pridedama diizopropiletilamino (4,3 ml, 24,6 mmol), o po to BOP (2,72 g, 6,15 mmol), ir tirpalas maišomas per naktį. Pridedama EtOAc, ir tirpalas plaunamas 5 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO_3 ir vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunamas negrynas produktas, kurį išplovus eteriu, gaunamas norimas produktas, kuris yra gryna kieta medžiaga (2,9 g, 90 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 520,5$; rasta 520,5.

869(g) **869 (f)** (0,5 g, 0,96 mmol) paveikiamas 5 ml THF ir 4 ml 1N LiOH 1 val., tirpalas parūgštinamas TFA ir koncentruojamas. Pridedama EtOAc, tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama rūgštis, kuri yra kieta medžiaga (0,3 g, 63 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 506,5$; rasta 506,5.

869(h) | 869(g) (0,2 g, 0,396 mmol) ir metilamino hidroklorido (0,11 g, 1,58 mmol) tirpalą 2 ml DMF, atšaldytą ledo vonioje, pridedama BOP (0,18 g, 0,4 mmol), o po to diizopropiletilamino (0,52 ml, 3 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Pridedama EtOAc, ir produktas iškrenta nuosėdomis. Šios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos EtOAc ir vandeniu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra kieta medžiaga (0,15 g, 73 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 519,4$; rasta 519,5.

869 pavyzdys 869(h) (120 mg, 0,23 mmol) 5 ml MeOH hidrinamas 30 min. atmosferos slėgyje, katalizatoriumi naudojant 10 % Pd-C (40 mg). Katalizatorius nufiltruojamas, o tirpalas sukonzentruojamas. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas miltelių pavidalo galutinis produktas (81 mg, 82 %). ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 429,3$; rasta 429,4.

871 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N,N-dimetilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 500,5$; rasta 500,5.

880 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N-metilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 486,3$; rasta 486,5.

904 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-(4-metil)N-piperazinilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 555,6$; rasta 555,5.

141

908 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-morfolinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 542,4$; rasta 542,5.

910 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(2-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: rasta 555,7.

916 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(2-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 492,5$; rasta 496,5.

919 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-2-piridilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 549,4$; rasta 549,5.

926 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[2-(5-metiltiazolil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 512,3$; rasta 512,4.

927 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(3,4,5,6-tetrahidropiridil)amid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 553,6$; rasta 553,6.

928 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(5-metil)thiazolilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 569,3$; rasta 569,3.

929 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[N-(2-piridil)metilkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms 869 pavyzdyje. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 506,3$; rasta 506,5.

1175 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-(3-fenilpropil)-7-metil-2-(N-morfolinkarboksamido)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms aukščiau. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 547,4$; rasta 547,4.

1176 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-(3-fenilpropil)-7-metil-2-((4-metil)N-piperazinilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms aukščiau. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 560,4$; rasta 560,6.

1228 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-(3-fenilpropil)-7-metil-2-(N-metilkarboksamido)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys pagaminamas panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms aukščiau. ESI-MS: išskaičiuota $M+1 = 491,3$; rasta 491,5.

1442 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(glicin-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas)

1442(a) Į sukcinato **1(c)** (2,7 g, 9,4 mmol) ir N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino metilo esterio (4,6 g, 14,0 mmol) tirpalą DMF (10 ml) pridedama diizopropiletilamino (4,1 ml, 23,4 mmol) ir BOP (4,9 g, 11,2 mmol). Pamaišius per naktį, pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas etilacetate išdžiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografijos per silikagelį metodu, ir gaunamas baltų putų pavidalo amidas (4,1 g, 77 %): ES-MS ($M+H$)⁺ 565,5.

1442(b) Junginys **1442(a)** (2,0 g, 3,5 mmol) ištirpinamas CH₃CN (8,3 ml), CCl₄ (8,3 ml) ir H₂O (12,3 ml) mišinyje. Kambario temperatūroje pridedama H₅IO₆ (3,7 g, 16,2 mmol) ir RuCl₃·H₂O (16,4 mg, 0,08 mmol). Po 1,5 val. pridedama 10 % citrinos rūgšties, ir atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografijos per silikagelį metodu, ir gaunama baltų putų pavidalo rūgštis (1,1 g, 56 %): ES-MS ($M+H$)⁺ 579,5.

1442(c) Junginys **1442(b)** (500 mg, 0,8 mmol) hidrinamas MeOH (10 ml), naudojant 5 % Pd/C-Degussa (58 mg), vandenilio atmosferoje (40 psi, 276 kPa). Pamaišius per naktį, katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunama baltų putų pavidalo aminorūgštis (370 mg, 97 %): ES-MS ($M+H$)⁺ 445,5.

1442(d) Į HBTU (375 mg, 1,0 mmol) ir NMM (0,07 ml, 0,7 mmol) tirpalą DMF (5 ml) 60 °C temperatūroje supilamas junginio **1442(c)** (100,0 mg, 0,2 mmol) tirpalas DMF (5 ml). Supylus tirpalą, mišinys maišomas dar 30 min. Gautas tirpalas koncentruojamas ir po chromatografijos per silikagelį gaunamas laktamas (60 mg, 63 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 427,5.

1442(e) Junginys **1442(d)** (250 mg, 0,6 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (2 ml) ir TFA (2 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukonzentruojamas, ir gaunama nevalyta rūgštis (220 mg), kuri ištirpinama DMF. Į DMF pridedama O-benzilhidroksilamino (157 mg, 1,3 mmol), diizopropiletilamino (0,2 ml, 1,1 mmol) ir BOP (334 mg, 0,7 mmol). Pamaišius per naktį, kietas produktas nufiltruojamas iš tirpalo ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (165 mg, 60 %): ES-MS (M+H)⁺ 476,4.

1442(f) Junginys **1442(e)** (50 mg, 0,1 mmol) ištirpinamas 1:1 THF/MeOH (8 ml) ir pridedama 1M LiOH (0,5 ml, 0,5 mmol). Po 2 val. dar pridedama 1M LiOH (0,5 ml, 0,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas dar 1,5 val., po to nugarinamas tirpiklis. Likęs vandeninis tirpalas parūgštinamas 1N HCl ir ekstrahuojamas CHCl₃. CHCl₃ ekstraktas džiovinamas (MgSO₄), ir sukonzentravus gaunama baltų putų pavidalo rūgštis (52 mg, 86 %): ES-MS (M+H)⁺ 371,4.

1442(g) Į junginio **1442(f)** (70 mg, 0,15 mmol) ir glicino N-metilamido (29 mg, 0,25 mmol) tirpalą DMF pridedama diizopropiletilamino (0,06 ml, 0,37 mmol) ir HBTU (85 mg, 0,25 mmol). Pamaišius per naktį, iš tirpalo nufiltruojamas kietas produktas ir gaunamas kopuliuotas glicinas (60 mg, 75 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 532,4.

1442 pavyzdys Junginys **1442(g)** (60 mg, 0,1 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 15 ml), esant 5 % Pd/BaSO₄ (120 mg), vandenilio atmosferoje (40 psi, 276 kPa). Pamaišius 3,5 val., katalizatorius

nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (20 mg, 41 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 442,4.

1443 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-alanin- α -N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas)

1443(a) Į junginio **1442(f)** (80 mg, 0,17 mmol) ir L-alanino N-metilamido (23 mg, 0,22 mmol) tirpalą DMF pridedama NMM (0,06 ml, 0,52 mmol) ir HBTU (256 mg, 0,69 mmol). Pamaišius per naktį, iš tirpalo nufiltruojamas kietas produktas, ir gaunama kopuliuota medžiaga (66 mg), kuri ištirpinama MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 30 ml). Šis tirpalas hidrinamas, esant 5 % Pd/BaSO₄ (150 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (27 mg, 45 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 456,4.

1447 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-serin- α -N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas)

1447(a) Į junginio **1442(f)** (700 mg, 1,5 mmol) ir L-serino N-metilamido (234 mg, 1,9 mmol) tirpalą DMF pridedama NMM (0,5 ml, 5,4 mmol) ir HBTU (2,2 g, 5,9 mmol). Pamaišius per naktį, iš tirpalo nufiltruojamas kietas produktas, ir gaunama kopuliuota medžiaga (640 mg), kuri ištirpinama MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 300 ml). Šis tirpalas hidrinamas, esant 5 % Pd/BaSO₄ (1,6 g), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (250 mg, 47 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 472,4.

1462 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

1462(a) Į sukcinato **1(c)** (170 mg, 0,6 mmol) ir N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino N-metilamido (224,6 mg, 0,8 mmol) tirpalą DMF (6 ml) pridedama diizopropiletilamino (0,26 ml, 1,5 mmol) ir BOP (286,9 mg, 0,6 mmol). Pamaišius per naktį, pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas etilacetate išdžiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografijos per silikagelį metodu, ir gaunamas baltų putų pavidalo amidas (255 mg, 77 %): ES-MS (M+H)⁺ 564,4.

1462(b) Junginys **1462(a)** (813 mg, 1,4 mmol) ištirpinamas CH₃CN (3 ml), CCl₄ (3 ml) ir H₂O (4,5 ml) mišinyje. Kambario temperatūroje pridedama H₅IO₆ (1,3 g, 5,9 mmol) ir RuCl₃·H₂O (6 mg, 0,03 mmol). Po 1,5 val. pridedama 10 % citrinos rūgšties, ir atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografijos per silikagelį metodu, ir gaunama baltų putų pavidalo rūgštis (504 mg, 60 %): ES-MS (M+H)⁺ 578,5.

1462(c) Junginys **1462(b)** (45 mg, 0,08 mmol) hidrinamas MeOH (5 ml), naudojant 5 % Pd/C-Degussa (15 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius per naktį, katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunama baltų putų pavidalo aminorūgštis (32 mg, 90 %): ES-MS (M+H)⁺ 444,4.

1462(d) Į HBTU (769 mg, 2,0 mmol) ir NMM (0,15 ml, 6,0 mmol) tirpalą DMF (10 ml) 60 °C temperatūroje sulašinamas junginio **1462(c)** (200,0 mg, 0,4 mmol) tirpalas DMF (10 ml). Sulašinus tirpalą, mišinys maišomas dar 30 min. Gautas tirpalas koncentruojamas ir po chromatografijos per silikagelį

gaunamas laktamas (135 mg, 70 %), kuris yra šiek tiek gelsva kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 426,3.

1462(e) Junginys **1462(d)** (85 mg, 0,2 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (2 ml) ir TFA (2 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukonzentruojamas, ir gaunama baltų putų pavidalo rūgštis (80 mg, kiekybinė išeiga): ES-MS: (M+H)⁺ 370,3.

1462(f) | **1462(e)** (75,0 mg, 0,2 mmol) ir O-benzilhidroksilamino (78,8 mg, 0,6 mmol) tirpalą DMF (1,5 ml) pridedama diizopropiletilamino (0,07 ml, 0,4 mmol) ir BOP (97,3 mg, 0,2 mmol). Pamaišius per naktį, kietas produktas nufiltruojamas iš tirpalo ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (58 mg, 61 %): ES-MS (M+H)⁺ 475,3.

1462 Junginys **1462(f)** (50 mg, 0,1 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 40 ml), esant 10 % Pd/C (20 mg), vandenilio atmosferoje (iš baliono). Pamaišius 6 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (38 mg, 93 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 385,4.

1473 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(β-alanin-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas)

1473(a) | junginio **1442(f)** (100 mg, 0,22 mmol) ir β-glicino N-metilamido (29 mg, 0,28 mmol) tirpalą DMF pridedama NMM (0,07 ml, 0,66 mmol) ir HBTU (320 mg, 0,84 mmol). Pamaišius per naktį, iš tirpalo nufiltruojamas kietas produktas, ir gaunama kopuliuota medžiaga (80 mg), kuri ištirpinama MeOH-CHCl₃ mišinyje (1:1, 30 ml). Šis tirpalas hidrinamas, esant 5 % Pd/BaSO₄ (180 mg), vandenilio atmosferoje (iš baliono). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (70 mg, kiekybinė išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 456,4.

1491 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-***izobutilciklotridekan-2-(N^ε-H-L-lizin-α-N-H-amido trifluoracetato)-11-(N-hidroksikarboksamidas)***

1491(a) Į junginio **1442(f)** (50 mg, 0,11 mmol) ir N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino amido (41 mg, 0,13 mmol) tirpalą DMF pridedama diizopropiletilamino (0,05 ml, 0,27 mmol) ir BOP (57 mg, 0,13 mmol). Pamaišius per naktį, iš tirpalo nufiltruojamas kietas produktas, ir gaunamas kopuliuotas lizinas (58 mg, 72 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 723,4.

1491 Junginys **1491(a)** (60 mg, 0,1 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 15 ml) su TFA (1 ml), turinčiame 5 % Pd/BaSO₄ (150 mg), vandenilio atmosferoje (40 psi, 276 kPa). Pamaišius 5 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (21 mg, 45 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 499,5.

1930 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-***metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido) hidrochloridas***

1930(a) Junginys **7(c)** (56 mg, 0,12 mmol) ištirpinamas 4M HCl/dioksane (2 ml) kambario temperatūroje. Po 3 val. nugarinus tirpiklį, gaunama amino druska (45 mg, kiekybinė išeiga), kuri yra šiek tiek gelsva kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 471,4.

2038 pavyzdys 2S,11S,12R-7-N-benzensulfonil-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

2038(a) Į sukcinato **1(c)** (460,0 mg, 1,6 mmol), N^ε-benzensulfonil-L-lizino N-metilamido (696,5 mg, 2,1 mmol) ir diizopropiletilamino (0,84 ml, 4,8 mmol)

tirpalą DMF pridedama BOP (849,6 mg, 1,9 mmol). Pamaišius per naktį, pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu. Etilacetatinis tirpalas džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas baltų putų pavidalo amidas (833 mg, 90 %): ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 570,3.

2038(b) Junginys **2038(a)** (875,0 mg, 1,5 mmol) ir PPh_3 (1,21 g, 4,6 mmol) ištirpinami THF (137 ml). Į mišinį sulašinamas DIAD (0,88 ml, 4,5 mmol) tirpalas THF (27 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, ir išgryninus liekaną chromatografijos per silikagelį metodu, gaunama ciklinė medžiaga (470 mg, 55 %), kuri yra balta kieta medžiaga: ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 552,3.

2038(c) Junginys **2038(b)** (473,0 mg, 0,86 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (6 ml) ir TFA (5 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukcentruojamas ir gaunama rūgštis (500 mg, kiekybinė išeiga), kuri yra balta kieta medžiaga: ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 496,3.

2038(d) Į junginio **2038(c)** (260,0 mg, 0,52 mmol), O-benzilhidroksilamino (192,0 mg, 1,6 mmol) ir diizopropiletilamino (0,18 ml, 1,0 mmol) tirpalą DMF pridedama BOP (278,0 mg, 0,63 mmol). Pamaišius per naktį, kietas produktas nufiltruojamas iš tirpalo ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (172 mg, 57 %): CIMS- NH_3 $(\text{M}+\text{H})^+$ 601,2.

2038 Junginys **2038(d)** (150,0 mg, 0,25 mmol) hidrinamas $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ mišinyje (3:1, 50 ml), esant 5 % Pd/ BaSO_4 (300 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukcentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (52 mg, 41 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 511,3.

2135 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-trifluormetansulfonil-12-izobutylciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

2135(a) Į sukcinato **1(c)** (608,0 mg, 2,1 mmol), N^ε-trifluormetansulfonil-L-lizino N-metilamido (900,0 mg, 2,7 mmol) ir diizopropiletilamino (1,09 ml, 6,3 mmol) tirpalą DMF (8 ml) pridedama BOP (1,12 g, 2,5 mmol). Pamaišius per naktį, nugarinamas DMF ir pridedama CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu. CH₂Cl₂ tirpalas džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas negrynas amidas (1,30 g) kuris ištirpinamas THF (100 ml). Pridedama PPh₃ (1,84 g, 7,0 mmol), o po to DIAD (1,33 ml, 6,8 mmol) THF (35 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, ir išgryninus liekaną chromatografijos per silikagelį metodu, gaunama ciklinė medžiaga (600 mg, 52 %), kuri yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 544,3.

2135(b) Junginys **2135(a)** (300,0 mg, 0,55 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (4 ml) ir TFA (4 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukcentruojamas iki rūgšties, kuri ištirpinama DMF (6 ml). Į šį tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (146,0 mg, 1,18 mmol) ir diizopropiletilamino (0,19 ml, 1,0 mmol), o po to BOP (270,0 mg, 0,61 mmol). Pamaišius per naktį, nugarinamas DMF ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (190 mg, 58 %): ES-MS (M+H)⁺ 593,4.

2135 Junginys **2135(b)** (180,0 mg, 0,3 mmol) hidrinamas MeOH (35 ml), esant 5 % Pd/BaSO₄ (210 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 2,5 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukcentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (150 mg, 98 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 503,3.

2227 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-(p-amino-N-benzensulfonil)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

2227(a) Į sukcinato **1(c)** (850,0 mg, 2,95 mmol), N⁶-p-nitro-benzensulfonil-L-lizino N-metilamido (1,45 g, 3,80 mmol) ir diizopropiletilamino (1,54 ml, 8,8 mmol) tirpalą DMF pridedama BOP (1,56 g, 3,50 mmol). Pamaišius per naktį, pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu. Etilacetatinis tirpalas džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas baltų putų pavidalo amidas (1,37 g, 75 %): ES-MS (M+H)⁺ **570,3.

2227(b) Junginys **2227(a)** (547,0 mg, 0,89 mmol) ir PPh₃ (700,1 mg, 2,67 mmol) ištirpinami THF (30 ml). Į mišinį sulašinamas DIAD (0,50 ml, 2,5 mmol) THF (6 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, ir išgryninus liekaną chromatografijos per silikagelį metodu, gaunama ciklinė baltų putų pavidalo medžiaga (0,14 g, 26 %): ES-MS (M+H)⁺ 597,4.

2227(c) Junginys **2227(b)** (24,0 mg, 0,04 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (1:1, 2 ml), esant 10 % Pd/C (12 mg), vandenilio atmosferoje (30 psi, 207 kPa). Pamaišius per naktį, katalizatorius nufiltruojamas ir sukonzentravus tirpalą gaunamas baltų putų pavidalo amino-junginys (20 mg, 90 %): ES-MS (M+H)⁺ 567,4.

2227(d) Junginys **2227(c)** (226,0 mg, 0,40 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (2 ml) ir TFA (2 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukonzentruojamas iki negrynos rūgšties, kuri ištirpinama DMF (4 ml). Į šį DMF tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (108,0 mg, 0,88 mmol), diizopropiletilamino (0,2 ml, 1,2 mmol) ir BOP (230,0 mg, 0,52 mmol). Pamaišius per naktį, tirpiklis nugarinamas ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (170 mg, 69 %): ES-MS (M+H)⁺ 616,4.

2227 Junginys **2227(d)** (150,0 mg, 0,24 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (1,7:1, 19 ml), esant 5 % Pd/BaSO₄ (200 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 4 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (107 mg, 84 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 526,3.

2323 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-mezitilensulfonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

2323(a) Į sukcinato **1(c)** (990,0 mg, 3,4 mmol) ir N^e-meztitilensulfonil-L-lizino N-metilamido vandenilio chlorido (1,7 g, 4,5 mmol) tirpalą DMF pridedama diizopropiletilamino (1,8 ml, 10,2 mmol) ir BOP (1,8 g, 4,1 mmol). Pamaišius per naktį, DMF nugarinamas ir pridedama CH₂Cl₂. Tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu. CH₂Cl₂ tirpalas džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas negrynas amidas (2 g), kuris ištirpinamas THF (158 ml). Į THF tirpalą pridedama PPh₃ (2,8 mg, 10,6 mmol), o po to DIAD (2 ml, 10,1 mmol) THF. Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, ir išgryninus liekaną chromatografijos per silikagelį metodu, gaunama ciklinė medžiaga (680 mg, 30 %), kuri yra gelsva kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 594,5.

2323(b) Junginys **2323(a)** (280 mg, 0,47 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (3,5 ml) ir TFA (3,5 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukonzentruojamas, ir gaunama negryna rūgštis, kuri ištirpinama DMF. Į šį DMF tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (118 mg, 0,9 mmol), diizopropiletilamino (0,15 ml, 0,8 mmol) ir BOP (218 mg, 0,5 mmol). Pamaišius per naktį, tirpiklis nugarinamas ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (70 mg, 25 %): ES-MS (M+H)⁺ 643,5.

2323 Junginys **2323(b)** (120 mg, 0,19 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 28 ml), esant 5 % Pd/BaSO₄ (180 mg), vandenilio atmosferoje

(50 psi, 345 kPa). Pamaišius 4 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukongcentravus tirpalą, gaunamas baltų putų pavidalo norimas hidroksamatas (100 mg, 96 %): ES-MS (M+H)⁺ 553,5.

2413 pavyzdys 5S,8R,9S-6-Aza-2,7-diokso-5-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-8-izobutilciklododekan-9-(N-hidroksikarboksamidas)

2413(a) Į sukcinato **1(c)** (200 mg, 0,69 mmol) ir (L)-γ-benzilo esterio glutamat-α-N-metilamido (200 mg, 0,70 mmol) tirpalą DMF (6 ml) pridedama diizopropiletilamino (0,25 ml, 1,5 mmol) ir BOP (305 mg, 0,69 mmol). Pamaišius per naktį, nugarinamas DMF. Gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas alyvos pavidalo amidas (255 mg, 70 %): ES-MS (M+H)⁺ 521,3.

2413(b) Junginys **2413(a)** (240 mg, 0,46 mmol) hidrinamas MeOH (5 ml), esant 10 % Pd/C (25 mg), vandenilio atmosferoje (iš baliono). Pamaišius per naktį, katalizatorius nufiltruojamas ir sukongcentravus gaunama rūgštis, kuri ištirpinama THF (40 ml). Į šį tirpalą pridedama PPh₃ (364,0 mg, 1,4 mmol), o po to DIAD (0,27 ml, 1,4 mmol) THF (9 ml). g Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, ir gaunama ciklinė medžiaga (45 mg, 24 %), kuri yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 413,3.

2413(c) Junginys **2413(b)** (200 mg, 0,49 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (5 ml) ir TFA (5 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukongcentruojamas ir gaunama rūgštis, kuri ištirpinama DMF (50 ml). Į šį tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (122,0 mg, 0,93 mmol) ir diizopropiletilamino (0,16 ml, 0,92 mmol), o po to BOP (226,0 mg, 0,5 mmol). Pamaišius per naktį, kietas produktas nufiltruojamas iš tirpalo, ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (110 mg, 48 %): CIMS-NH₃ (M+H)⁺ 462.

2413 Junginys **2413(c)** (105 mg, 0,23 mmol) hidrinamas MeOH-CHCl₃ mišinyje (3:1, 40 ml), esant 5 % Pd/BaSO₄ (150 mg), vandenilio atmosferoje

(50 psi, 345 kPa). Pamaišius 2,5 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukcentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (100 mg), kuris yra balta kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺ 372,3.

2518(a) *N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino N-metilamidas*

Į N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino (12,39 g, 32 mmol) ir metilamino hidrochlorido (4,4 g, 65 mmol) tirpalą 30 ml DMF, atšaldytą ledo vonioje, pridedama BOP (14,16 g, 32 mmol), o po to diizopropiletilamino (25 ml, 128 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pridedama etilacetato (150 ml), šis tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, sočiu NaHCO₃ ir vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, panaudojant 80 % EtOAc/heksane, gaunama 12,92 g (95 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 394,3; rasta 394,4.

2518(b) *N^ε-benziloksikarbonil-L-lizino N-metilamido hidrochloridas*

Junginys **2518(a)** (6 g, 15,26 mmol) ištirpinamas 25 ml 4N HCl dioksane. Pamaišius kambario temperatūroje 1 val., tirpalas sukcentruojamas. Liekana trinama su eteriu ir gaunama 5,2 g (100 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 294,2; rasta 294,3.

2518(c) *4-Metilpentano rūgšties 4(S)-fenilmetil-2-oksazolidinonamidas*

Į 4(S)-fenilmetil-2-oksazolidinono (48,3 g, 272 mmol) tirpalą 500 ml THF, atšaldytą iki -78 °C, per 20 min. pridedama 131 ml 2,5M n-butilličio (327 mmol) heksane, ir tirpalas maišomas -78 °C temperatūroje 45 min. Į šį mišinį pridedama 4-metilpentanoilchlorido (44 g, 327 mmol), tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2,5 val., ir reakcija stabdoma etilacetatu. Tirpikliai nugarinami, sukcentruojant iki mažo kiekio, ir pridedama 500 ml etilacetato. Tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, vandeniu, NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuentu panaudojant 10 % etilacetatą heksane, gaunama

68,53 g (91,5 %) alyvos pavidalo produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 276,2; rasta 276,3.

2518(d) 3-n-Butoksikarbonil-3(R,S)-hidroksi-2(R)-izobutilpropiono rūgšties 4(S)-fenilmetil-2-oksazolidinonamidas

Į diizopropiletilamino (3,25 ml, 23,25 mmol) tirpalą 20 ml THF, atšaldytą iki -78 °C, pridedama 9,3 ml 2,5M n-butillio (23,25 mmol) heksane, tirpalas sušildomas iki 0 °C ir palaikomas 30 min., po to atšaldomas iki -78 °C. Gautas tirpalas per 20 min. supilamas į atšaldytą iki -78 °C junginio **2518(c)** (5,82 g, 21,13 mmol) tirpalą 50 ml sauso THF, ir mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 1 val. Į šį mišinį per 20 min. supilamas atšaldytas iki -78 °C n-butilglioksalato (4,12 g, 31,69 mmol) tirpalas 10 ml sauso THF, ir mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 3 val. Reakcija stabdoma lediniu vandeniu. Pridedama etilacetato, o po to 10 % citrinos rūgšties. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per slikagelio kolonėlę, eliuentu panaudojant iš eilės 5 % etilacetatą, 10 % etilacetatą ir 20 % etilacetatą heksane, gaunama 3,1 g (36 %) alyvos pavidalo produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 406,3; rasta 406,2.

2518(e) 3-n-Butoksikarbonil-3(R,S)-hidroksi-2(R)-izobutilpropiono rūgštis

Į junginio **2518(d)** (5,1 g, 12,57 mmol) tirpalą 250 ml THF/H₂O (4:1), atšaldytą ledo vonioje, pridedama vandenilio peroksido (7,84 ml, 50,3 mmol), o po to LiOH (791 mg, 18,85 mmol) 8 ml vandens. Po 1 val. reakcija stabdoma Na₂SO₃ (6,33 g, 50,28 mmol) tirpalu. THF nugarinamas koncentruojant sumažintame slėgyje, ir tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu du kartus. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas šaltu koncentruotu HCl iki pH 3 ir ekstrahuojamas 3 kartus CH₂Cl₂. Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per slikagelio kolonėlę, eliuentu panaudojant CHCl₃, 5 % MeOH/ CHCl₃, po to 10 % MeOH/ CHCl₃, gaunama 2,29 g (74 %) alyvos pavidalo produkto. Cl-MS (M+NH₄)⁺: išskaičiuota 264,1; rasta 264,0.

2518(f) Benzil-3-*n*-butoksikarbonil-3(*R,S*)-hidroksi-2(*R*)-izobutilpropionatas

Junginio **2518(e)** (8,33 g, 33,82 mmol), benzilo bromido (7,0 g, 37,2 mmol) ir BTU (6,07 ml, 40,58 mmol) tirpalas 100 ml benzeno pašildomas 50 °C temperatūroje 3 valandas ir koncentruojamas. Pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu 3x, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per slikagelio kolonėlę, eliuentu panaudojant 10 % etilacetatą heksane, gaunama 9 g (79 %) alyvos pavidalo produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 337,3; rasta 337,3.

2518(g) Benzil-3-*n*-butoksikarbonil-3(*R,S*)-*t*-butoksikarbonilmetoksi-2(*R*)-izobutilpropionatas

Junginio **2518(f)** (8,95 g, 26,64 mmol) ir *t*-butilbromacetato (4,33 ml, 29,3 mmol) tirpalas 50 ml THF atšaldomas iki 0 °C ir į jį pridedama NaH (1,5 g, 60 % dispersija alyvoje, 32 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir kambario temperatūroje 2 val. THF nugarinamas. Pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, gaunama 8,6 g (71 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 451,3; rasta 451,4.

2518(h) 3-*n*-Butoksikarbonil-3(*R,S*)-*t*-butoksikarbonilmetoksi-2(*R*)-izobutilpropiono rūgštis

Junginys **2518(g)** (5 g, 11,11 mmol) 25 ml izopropanolio, pridėjus 1,4 ml 4N HCl/dioksane, hidrinamas atmosferos slėgyje 3 val., katalizatoriumi naudojant 10 % Pd/C. Katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunama 3,96 g (99 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 361,3; rasta 361,4.

2518(i) 3-*n*-Butoksikarbonil-3(*R,S*)-*t*-butoksikarbonilmetoksi-2(*R*)-izobutilpropionil-*N*^F-benziloksikarbonil-*L*-lizino *N*-metilamidas

Junginys **2518(h)** (1,76 g, 4,88 mmol) ir junginys **1(b)** (1,61 g, 4,88 mmol) ištirpinami 10 ml DMF, ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Į šį tirpalą pridedama BOP (2,16 g, 4,88 mmol), o po to diizopropiletilamino (3,42 ml, 10,58 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 4 val., pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per sliakelio kolonėlę, eliuentu panaudojant 10 % MeOH/CHCl₃, gaunama 2,32 g (75 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 636,4; rasta 636,6.

2518(i) 3-n-Butoksikarbonil-3(R,S)-karboksimetoksi-2(R)-izobutilpropionil-L-lizino N-metilamidas

Junginys **2518(i)** (2,21 g, 3,47 mmol) 15 ml izopropanolio, pridėjus 4N HCl/dioksane (1 ml), hidrinamas 2 val., katalizatoriumi naudojant 10 % Pd/C (0,35 g). Katalizatorius nufiltruojamas, ir tirpalas sukongcentruojamas. Liekana ištirpinama 4N HCl/dioksane (30 ml). Tirpalas maišomas 2 val. ir sukongcentravus gaunama 1,78 g (99 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 446,3; rasta 446,4.

2518(k) BOP (1,64 g, 3,7 mmol) ištirpinamas 30 ml CHCl₃, ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Į šį tirpalą per 2 val. pridedama junginio **2518(j)** (1,78 g, 3,7 mmol) ir diizopropiletilamino (2,6 ml, 14,6 mmol) 50 ml CHCl₃. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį ir po to koncentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per sliakelio kolonėlę, eliuentu panaudojant 15 % MeOH/CHCl₃, gaunama 0,8 g (50 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 428,3; rasta 428,3.

2518(l) Junginys **2518(k)** (0,77 g, 1,8 mmol) veikiamas 4 ml 1N LiOH 20 ml THF 2 val., ir tirpalas parūgštinamas 4N HCl/dioksane iki pH 3. Pridedama t-butanolio, tirpalas plaunamas 3x sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir

sukoncentravus gaunama 0,49 g (73 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 372,3; rasta 372,2.

2518(m) Į junginio **2518(l)** (0,47 g, 1,27 mmol) ir O-benzilhidroksilamino hidrochlorido (0,2 g, 1,27 mmol) tirpalą 5 ml DMF, atšaldytą ledo vonioje, pridedama BOP (0,56 g, 1,27 mmol), o po to diizopropiletilamino (1,0 ml, 5,2 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to pridedama etilacetato, tirpalas plaunamas 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per slikagelio kolonėlę, eliuentu panaudojant 5 % MeOH/CHCl₃, gaunama 0,13 g (21 %) pirmojo izomero ir 80 mg (14 %) antrojo izomero. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 477,3; rasta 477,3 abiemis izomerams).

2518 pavyzdys Junginio **2518(m)** izomeras 1 (100 mg, 0,21 mmol) hidrinamas 5 ml MeOH 2 val. atmosferos slėgyje, katalizatoriumi naudojant 10 % Pd/C (15 mg). Katalizatorius nufiltruojamas ir sukoncentravus tirpalą, gaunama 50 mg (62 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 387,3; rasta 387,3.

Panašiu būdu suhidrinus junginio **2518(m)** izomerą 2 (50 mg, 0,105 mmol), gaunama 20 mg (50 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 387,3; rasta 387,3.

2519 pavyzdys

Šis junginys sintetinamas būdu, analogišku aprašytam aukščiau. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 449,3; rasta 449,3.

2708 pavyzdys

2708(a) N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-trifluor-L-lizino N-metilamidas

Į N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-trifluor-L-lizino (10,27 g, 30 mmol) ir metilamino hidrochlorido (4,05 g, 60 mmol) tirpalą 30 ml DMF, atšaldytą ledo vonioje, pridedama BOP (13,27 g, 30 mmol), o po to diizopropiletilamino

(23,5 ml, 135 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pridedama etilacetato, šis tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃ ir vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išskristalinus iš etilacetato-eterio mišinio, gaunama 10,1 g (94,8 %) produkto. Lyd. temp. 95-98 °C. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 356,2; rasta 356,3.

2708(b) *N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-metil-N^ε-trifluor-L-lizino N-metilamidas*

Junginio **2708(a)**, jodmetano (14 ml, 223 mmol) ir kalio karbonato (7,7 g, 56 mmol) mišinys 50 ml DMF maišomas 100 °C temperatūroje per naktį, po to netirpi medžiaga nufiltruojama. Pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, gaunama 4,45 g (43 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 370,2; rasta 370,3.

2708(c) *N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-metil-L-lizino N-metilamidas*

Junginys **2807(b)** (4,35 g, 11,78 mmol) veikiamas 14,5 ml 1N NaOH 20 ml MeOH 30 min., po to tirpalas koncentruojamas. Liekana ištirpinama chloroforme ir netirpi medžiaga nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą, gaunama 3,65 g (100 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 274,3; rasta 274,5.

2708(d) *N^α-t-butiloksikarbonil-N^ε-metil-N^ε-{[(1(R,S)-n-butoksikarbonil-2(R)-benziloksikarbonil-3-metil)pentiloksi]acetil}-L-lizino N-metilamidas*

Junginys **2518(g)** (3,5 g, 7,77 mmol) veikiamas 25 ml 4N HCl dioksane 2 val., po to tirpalas koncentruojamas. Liekana ištirpinama 15 ml DMF, ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Į šį tirpalą pridedama junginio **4(c)** (2,4 g, 7,77 mmol), po to BOP (3,44 g, 7,77 mmol) ir diizopropiletilamino (4,74 ml, 27 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pridedama EtOAc, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus

per silikagelio kolonėlę, gaunama 4,46 g (93 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 650,7; rasta 650,7.

2708(e) *N^ε-metil-N^ε-{[(1(R,S)-n-butoksikarbonil-2(R)-karboksi-3-metil)pentiloksi]acetil}-L-lizino N-metilamidas*

Junginys **2708(d)** (4,31 g, 6,98 mmol) veikiamas 50 ml 4N HCl dioksane 1 val., po to tirpalas koncentruojamas. Liekana ištirpinama 60 ml izopropanolio, ir tirpalas hidrinamas atmosferos slėgyje 2 val., katalizatoriumi naudojant 10 % Pd-C (0,5 g). Katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunama 3,15 g (91 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 460,4; rasta 460,5.

2708(f) Į BOP (2,68 g, 6,05 mmol) tirpalą 20 ml chloroformo, atšaldytą ledo vonioje, lėtai, per 1 val. supilamas junginio **2708(e)** (3 g, 6,05 mmol) tirpalas 20 ml chloroformo ir tuo pačiu metu diizopropiletilamino (3,69 ml, 21,2 mmol) tirpalas 20 ml chloroformo. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to koncentruojamas. Liekana ištirpinama EtOAc, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, gaunama 2 g (75 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 442,3; rasta 442,5.

2708(g) Junginys **2708(f)** (1,8 g, 4 mmol) veikiamas 4,9 ml 1N LiOH 10 ml THF 1 val., po to tirpalas koncentruojamas. Išgryninus HPLC metodu, gaunama 390 mg (25 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 386,3; rasta 386,3.

2708 pavyzdys Į junginio **4(g)** (0,17 g, 0,48 mmol) ir O-benzilhidroksilamino hidrochlorido (91 mg, 0,576 mmol) tirpalą 2 ml DMSO, šaldomą ledo vonioje, pridedama BOP (254 mg, 0,576 mmol), o po to diizopropiletilamino (0,33 ml, 1,92 mmol), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 val. Išgryninus

atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunama 30 mg izomero 1 ir 140 mg izomero 2. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 491,5; rasta 491,6 (abiems izomerams).

2708 pavyzdys Junginiai **2708(h)** (izomeras 1 ir izomeras 2) hidrinami taip kaip aprašyta 1(n). ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 401,5; rasta 401,6.

2809 pavyzdys

2809(a) *N^α-Boc-S-(2-nitrofenil)-L-cisteinas*

2-Chlornitrobenzenas (7,88 g, 50 mmol), L-cisteinas (6,66 g, 55 mmol) ir kalio karbonatas (7,6 g, 55 mmol) suspenduojami 30 ml DMF, tirpalas maišomas 80 °C temperatūroje 4 val. ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Įpilama vandens (20 ml), ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Į šį tirpalą pridedama di-t-butildikarbonato (10,9 g, 50 mmol). Pamašius 2 val., įpilama vandens, ir tirpalas ekstrahuojamas eteriu 3x. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas HCl 0 °C temperatūroje, ir tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu 3x. Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 8,21 g (48 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 343,3; rasta 343,2.

2809(b) *N^α-Boc-S-(2-nitrofenil)-L-cisteino N-metilamidas*

Į junginio **2518(a)** (8,1 g, 23,66 mmol) ir metilamino hidroklorido (2,03 g, 30 mmol) tirpalą, šaldomą ledo vonioje, pridedama diizopropiletilamino (16,5 ml, 95 mmol), o po to BOP (10,47 g, 23,66 mmol). Pamašius 2 val. kambario temperatūroje, pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eluentu naudojant 5 % metanolį metileno chloride, gaunama 6,24 g (82 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 356,2; rasta 356,3.

2809(c) *S-(2-nitrofenil)-L-cisteino N-metilamidas*

Junginys **2518(b)** (6,0 g, 17 mmol) veikiamas 4N HCl dioksane 1 val., po to koncentruojamas. Liekana trinama su eteriu, ir gaunama 3,88 g (71 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 256,1; rasta 256,1.

2809(d) 3-n-Butoksikarbonil-3(R,S)-t-butoksikarbonilmetoksi-2(R)-izobutilpropionil-S-(2-nitrofenil)-L-cisteino N-metilamidas

I junginio **2518(h)** (2,36 g, 6,5 mmol) ir junginio **3(c)** (1,91 g, 6,5 mmol) tirpalą 15 ml chloroformo, šaldomą ledo vonioje, pridedama diizopropiletilamino (4,53 ml, 26 mmol), o po to BOP (2,88 g, 6,5 mmol), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį, o po to koncentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant 3 % MeOH - 25 % EtOAc - 72 % CH₂Cl₂, gaunama 3,21 g (83 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 598,3; rasta 598,6.

2809(e) 3-n-Butoksikarbonil-3(R,S)-karboksimetoksi-2(R)-izobutilpropionil-S-(2-aminofenil)-L-cisteino N-metilamidas

Junginys **2809(d)** (3,05 g, 5,1 mmol) veikiamas 3 g cinko 15 ml acto rūgšties ir 0,5 ml vandens 30 min. Pridedama 30 ml metanolio, ir kieta medžiaga nufiltruojama. Filtratas sukcentruojamas, ir liekana ištirpinama etilacetate. Šis tirpalas plaunamas NaHCO₃ 3x, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana veikiama 30 ml 4N HCl dioksane ir 0,5 ml vandens 1 val, ir sukcentravus tirpalą, gaunama 2,2 g (84 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 512,5; rasta 512,5.

2809(f) BOP (1,36 g, 3,06 mmol) ištirpinamas 10 ml DMF, ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Į šį tirpalą lėtai, per 2 val. pridedama junginio **2809(e)** (1,4 g, 2,55 mmol) ir diizopropiletilamino (1,78 ml, 10,2 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pridedama etilacetato, ir tirpalas plaunamas citrinos rūgštimi, sočiu NaCl tirpalu, NaHCO₃, vėl sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Negrynas produktas

gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu, ir gaunama 250 mg izomero 1 ir 620 mg izomero 2 (69 %). ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 494,3; rasta 494,3 (abiems izomerams).

2809(g) Junginys **2809(f)** (izomeras 1 (0,2 g, 0,4 mmol) arba izomeras 2 (0,55 g, 1,11 mmol)) veikiamas 1,1 ekv. LiOH THF 1 val., ir abu produktai gryninami HPLC metodu. Išėigos: izomero 1 - 0,15 g; izomero 2 - 0,41 g. ES-MS (M+Na)⁺: išskaičiuota 460,2; rasta 460,3 (abiems izomerams).

2809 Į junginio **2809(g)** izomero 1 (100 mg, 0,228 mmol) ir hidroksilamino hidrochlorido (20 mg, 0,274 mmol) tirpalą 3 ml DMF, šaldomą ledo vonioje, pridedama diizopropiletilamino (0,15 ml, 1 mmol) ir BOP (0,12 g, 0,274 mmol), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 val. Išgryninus HPLC metodu, gaunama 85 mg (82 %) produkto. ES-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 453,2; rasta 453,3. Junginio **2809(g)** izomeras 2 paverčiamas į tokį patį produktą tuo pačiu būdu. ES-MS (M+Na)⁺: išskaičiuota 475,2; rasta 475,3.

2880 pavyzdys *2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-t-butiloksikarbonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)*

2880(a) Junginys **2323(a)** (300 mg, 0,5 mmol) ištirpinamas 33 % HBr/AcOH (6,8 ml), turinčiame fenolio (63 mg, 0,67 mmol). Pamaišius 5 val., tirpalas koncentruojamas, ir kieta medžiaga nufiltruojama nuo CH₂Cl₂/Et₂O. Taip gaunama negryna aminorūgšties druska (500 mg, kiekybinė išeiga). ES-MS: (M+H)⁺ 356,4.

2880(b) Junginys **2880(a)** (140 mg, 0,32 mmol) ištirpinamas THF (4 ml)/H₂O (0,6 ml) ir pridedama Et₃N (0,38 ml, 2,6 mmol). Po to, kambario temperatūroje pridedama (Boc)₂O (452 mg, 206 mmol). Pamaišius per naktį, nugarinamas tirpiklis, ir pridedama CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ tirpalas plaunamas 10 % HCl, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama

chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas negrynas karbamatas, kuris ištirpinamas DMF (5 ml). Į šį tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (108 mg, 0,87 mmol), diizopropiletilamino (0,15 ml, 0,82 mmol) ir BOP (214 mg, 0,48 mmol). Pamaišius per naktį, kietas produktas nufiltruojamas iš tirpalo su CH_2Cl_2 , ir gaunamas O-benzilhidroksamatas (120 mg, 67 %): ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 561,5.

2880 Junginys **2880(b)** (160 mg, 0,29 mmol) hidrinamas MeOH (40 ml), pridėjus 5 % Pd/BaSO₄ (240 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (140 mg, kiekybinė išeiga), kuris yra gelsva kietą medžiaga: ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 471,5.

2890 pavyzdys 2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-(N-metil-imidazolsulfon-4-il)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas)

2890(a) Į sukcinato **1(c)** (1,27 g, 4,39 mmol), N^ε-4-(N-metil)imidazolsulfonil-L-lizino N-metilamido (1,73 g, 5,70 mmol) ir diizopropiletilamino (3,19 ml, 17,6 mmol) tirpalą DMF pridedama BOP (2,34 g, 5,27 mmol). Pamaišius per naktį, DMF nugarinamas, ir pridedama CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 tirpalas plaunamas sočiu NaHCO₃ tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu. CH_2Cl_2 džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelį, ir gaunamas baltų putų pavidalo amidas (1,73 g, 69 %): ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 574,5.

2890(b) Junginys **2890(a)** (200,0 mg, 0,35 mmol) ir PPh₃ (274,0 mg, 1,05 mmol) ištirpinami THF (15,5 ml). Į mišinį sulašinamas DIAD (0,20 ml, 1,05 mmol) tirpalas THF (5 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas koncentruojamas, ir liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelį; gaunama baltų putų pavidalo ciklinė medžiaga (100 mg, 52 %): ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 556,5.

165

2890(c) Junginys **2890(b)** (400,0 mg, 0,72 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (5,5 ml) ir TFA (5,5 ml). Pamaišius per naktį, tirpalas sukonzentruojamas iki rūgšties, kuri ištirpinama DMF (6,4 ml). Į šį tirpalą pridedama O-benzilhidroksilamino (172,0 mg, 1,40 mmol) ir diizopropiletilamino (0,24 ml, 1,38 mmol), o po to BOP (341,0 mg, 0,77 mmol). Pamaišius per naktį, nugarinamas DMF, ir po chromatografijos per silikagelį, gaunamas O-benzilhidroksamatas (140 mg, 33 %): ES-MS (M+H)⁺ 605,5.

2890 Junginys **2890(c)** (135 mg, 0,22 mmol) hidrinamas MeOH (25 ml), pridėjus 5 % Pd/BaSO₄ (202 mg), vandenilio atmosferoje (50 psi, 345 kPa). Pamaišius 3 val., katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus tirpalą, gaunamas norimas hidroksamatas (98 mg, 85 %), kuris yra kieta medžiaga: ES-MS (M+H)⁺: 515,4.

2900 pavyzdys

2900(a) 2R,3S-Metil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butiratas

Į diizopropilamino (29,48 ml, 2,1 ekv.) tirpalą tetrahidrofurane (650 ml) 0 °C temperatūroje per 15 min. supilamas 1,6 M n-butilličio tirpalas heksane (140,4 ml, 2,1 ekv.). Mišinys pamaišomas 0 °C temperatūroje 15 min., po to atšaldomas iki -78 °C. Per 20 min., panaudojant piltuvėlį, supilamas metil-4-benziloksi-3S-hidroksibutirato (24,00 g, 107 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (40 ml), ir liekana perplaunama tetrahidrofuranu (2 x 20 ml). Gautas mišinys maišomas -45 °C temperatūroje 1 val., -20 °C temperatūroje 0,5 val. ir atšaldomas iki -78 °C. Į jį supilamas cinamilbromido (31,69 ml, 2,0 ekv.) tirpalas tetrahidrofurane (90 ml), o po to grynas N,N,N',N'-tetrametiletilendiaminas (32,33 ml, 2,0 ekv.). Palaikius 15 min. -40 °C temperatūroje ir 4 val -20 °C temperatūroje, pridedama sotaus amonio chlorido tirpalo (500 ml) ir heksano (400 ml). Išsektrahavus vandeninę fazę eteriu (3 x 800 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu (50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami. Po chromatografijos per silikagelį (etilacetatas-heksanas, 20:80, po to 30:70, po

to 50:50) gaunamas geltonos alyvos pavidalo produktas (28,78 g, 73 %, d.s. = 8:1). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 341,2; rasta 341,2.

2900(b) 2R,3S-4-Benziloksi-3-hidroksi-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butano rūgštis

I junginio **2900(a)** (28,08 g, 82,6 mmol) tirpalą metanolyje (450 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 1,0 M vandeninio natrio hidroksido (450 ml), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Vakuume nugarinus metanolį, vandeninė liekana parūgštinama 1N sulfato rūgštimi iki pH 5 ir ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunamas produktas (27,06 g, 100 %), kuris yra kieta medžiaga. DCI-MS (M+NH₄)⁺: išskaičiuota 344,2; rasta 340.

2900(c) 2R,3S-4-Benziloksi-3-hidroksi-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butiril-N^δ-t-butoksikarbonil-L-ornitino N-metilamidas

I **2900(b)** (5,70 g, 17,48 mmol), N^δ-t-butoksikarbonil-L-ornitino N-metilamido (7,49 g, 1,5 ekv., HCl druska) ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfato (7,97 g, 1,03 ekv.) tirpalą N,N-dimetilformamide (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama diizopropiletilamino (12,18 ml, 4 ekv.). Palaikius 2 val 0 °C temperatūroje, pridedama etilacetato (200 ml). Mišinys plaunamas 10 % citrinos rūgštimi (2 x 25 ml), sočiu NaCl tirpalu (25 ml), sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu (2 x 25 ml), sočiu NaCl tirpalu (25 ml), džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Po chromatografijos per silikagelį (metanolis-dichlormetanas, 5:95, po to 8:92), gaunamas produktas (7,16 g, 74 %), kuris yra kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 554,4; rasta 554,4.

2900(d) 2R,3S-4-Benziloksi-3-(2E-4-brom-2-buten-1-il)-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butiril-N^δ-t-butoksikarbonil-L-ornitino N-metilamidas

I **2900(c)** (2,13 g, 3,85 mmol) ir 2E-1,4-dibrom-2-buten-1-ol (8,00 g, 9,7 ekv.) tirpalą N,N-dimetilformamide (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama

natrio hidrido (0,28 g, 1,8 ekv., 60 % dispersija mineralinėje alyvoje). Kas 20 min. dar pridedama 2E-1,4-dibrom-2-butenas (po 4 g) ir natrio hidrido (po 0,23 g), ir pradinės medžiagos nykimas kontroliuojamas TLC metodu. Praėjus iš viso 1,5 val., reakcija pasibaigia. Pridėjus sotaus amonio chlorido (40 ml) ir etilacetato (120 ml), atskiriama vandeninė fazė ir ekstrahuojama etilacetatu (6 x 60 ml). Sumaišyti ekstraktai džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Po chromatografijos per silikagelį (metanolis-chloroformas, 3:97, po to 4:96), gaunamas norimas produktas (1,86 g, 70 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: išskaičiuota 688,3; rasta 688,2.

2900(e) 2S,3R,6S,11E-2-Benziloksimetil-10-t-butoksikarbonil-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)ciklotetradecenas

Į 2900(d) (1,86 g, 2,707 mmol) pridedama 4N vandenilio chlorido tirpalo dioksane (20 ml). Palaikius 1,5 val. kambario temperatūroje, tirpiklis nugarinamas vakuume. Kieta liekana plaunama mažu kiekiu eterio, sausai nugarinama vakuume, ir gaunamas produktas (1,64 g). Į šios negrynintos medžiagos tirpalą acetonitrile (1,3 l) 0 °C temperatūroje pridedama diizopropiletilamino (2,33 ml, 5 ekv.). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Pridedama di-t-butildikarbonato (2,33 g, 4 ekv.). Palaikius 20 min. kambario temperatūroje, mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Po dviejų chromatografavimų per silikagelį (izopropanolis-chloroformas, 3:97 po to 4:96, po to 6:94 - pirmą kartą ir 5:95 - antrą kartą) gaunamas produktas (0,73 g, 45 % iš abiejų stadijų). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: išskaičiuota 606,4; rasta 606,4.

2900(f) 2S,3R,6S-10-t-butoksikarbonil-5,10-diaza-2-hidroksimetil-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

2900(e) (0,73 g, 1,205 mmol) ir Pearlman'o katalizatoriaus (0,35 g) suspensija metanolyje (200 ml) maišoma, leidžiant vandenilį (iš baliono), 1 val. 20 min. Katalizatorius nufiltruojamas. Filtratas koncentruojamas, ir

išgryninus chromatografuojant per silikagelį (metanolis-chloroformas, 3:97, po to 5:95), gaunamas produktas (0,35 g, 56 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 520,4; rasta 520,3.

2900(g) 2S,3R,6S-10-t-butoksikarbonil-5,10-diaza-2-hidroksikarbonil-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Į **2900(f)** (0,45 g, 0,866 mmol), acetonitrilo (8 ml), anglies tetrachlorido (8 ml) ir vandens (12 ml) mišinį pridedama rutenio(III) chlorido (7,2 mg, 0,04 ekv.) ir po to natrio perodato (0,74 g, 4 ekv.). Palaikius 2 val. kambario temperatūroje, pridedama chloroformo (60 ml). Vandeninis sluoksnis atskiriamas ir ekstrahuojamas chloroformu (5 x 30 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos (MgSO₄), ir nufiltravus per celito sluoksnėlį, gaunama norima karboksirūgštis (0,43 g, 93 %). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 534,4; rasta 534,3.

2900(h) 2S,3R,6S-2-(N-benziloksikarboksamido)-10-t-butoksikarbonil-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Į **2900 (g)** (20,1 mg, 0,0377 mmol), O-benzilhidroksiamino hydrochlorido (7,2 mg, 1,2 ekv.), 1-hidroksibenzotriazolo hidrato (5,1 mg, 1,0 ekv.) ir diizopropiletilamino (0,0079 ml, 1,2 ekv.) tirpalą tetrahidrofurane (2 ml) pridedama 1,0 M dicikloheksilkarbodiimido tirpalo dichlormetane (0,038 ml, 1 ekv.). Mišinys maišomas tol, kol kontroliuojant TLC metodu, nebematoma pradinės medžiagos, po to skaldoma sočiu amonio chloridu. Iš ekstrahavus etilacetatu, sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami. Po preparatinės plonasluoksnės chromatografijos (metanolis-chloroformas, 5:95) gaunamas norimas produktas (12,8 mg, 53 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 639,4; rasta 639,3.

2900 2S,3R,6S-10-*t*-butoksikarbonil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

2900(h) (34,0 mg, 0,0532 mmol) ir 5 % Pd/BaSO₄ (56,7 mg) mišinys etanolyje (4 ml) maišomas kambario temperatūroje, leidžiant vandeniui (iš baliono). Po 1 val. pridedama dar Pd/BaSO₄ (115,3 mg). Praėjus iš viso 2 val., katalizatorius nufiltruojamas. Sukoncentravus filtratą, gaunamas norimas hidroksamatas (26,7 mg, 91 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 549,3; rasta 549,3.

2910 pavyzdys

2910(a) 2S,3R,6S-2-(N-benziloksikarboksamido)-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano hidrochloridas

2900 (36,1 mg, 0,0565 mmol) ir 4N HCl tirpalo dioksane (1,0 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Nugarinus tirpiklį vakuumu, gaunamas norimas produktas, kuris yra balta kieta medžiaga. Ši medžiaga naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta. ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 539,3; rasta 539,3.

2910(b) 2S,3R,6S-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano hidrochloridas

Pagal metodiką, naudotą 2900(h) paversti į 2900(i), **2900(a)** paverčiamas į norimą produktą (26,3 mg, 95 % abiemis stadijomis). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 449,3; rasta 449,4.

2920 pavyzdys

2920(a) 2S,3R,6S-10-Acetil-2-(N-benziloksikarboksamido)-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Negrynintas **2910(a)**, gautas iš **2900(h)**, (45,4 mg, 0,071 mmol) veikiamas acetanhidridu (1,5 ml) ir diizopropiletilaminu (0,040 ml, 3,2 ekv.). Po 10 min. reakcija stabdoma sočiu amonio chloridu, ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Po chromatografijos per silikagelį (metanolis-chloroformas, 5:95, po to 7,5:92,5) gaunamas norimas produktas (32,9 mg, 80 % abiemis stadijomis). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: išskaičiuota 581,4; rasta 581,5.

2920 2S,3R,6S-10-Acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Pagal metodiką, naudotą 2900(h) paversti į 2900(i), **2920(a)** (31,8 mg, 0,0548 mmol) paverčiamas į norimą produktą (24,0 mg, 89 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: išskaičiuota 491,3; rasta 491,4.

2930 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-2-[glicin-N-hidroksipiperidin]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys buvo pagamintas, panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms aukščiau. ESI-MS: rasta 527,6.

2931 pavyzdys 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-2-[glicin-N-(4-hidroksipiperidin)]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas

Šis junginys buvo pagamintas, panaudojant metodikas, analogiškas aprašytoms aukščiau. ESI-MS: rasta 541,7.

2940 pavyzdys

2940(a) 2S,3R,6S-2-(N-benziloksikarboksamido)-10-benzensulfonil-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Į **2910(a)** (23,2 mg, 0,0403 mmol) ir 4-(N,N-dimetilamino)piridiną (0,5 mg, 0,1 ekv.) piridine (1 ml) pridedama benzensulfonilchlorido (0,13 ml, 25

ekv.). Palaikius 30 min. kambario temperatūroje, pridedama sotaus amonio chlorido (2 ml), ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Po preparatinės plonasluoksnės chromatografijos (metanolis-metileno chloridas, 10:90) gaunamas norimas produktas (11,1 mg, 41 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): išskaičiuota 679,4; rasta 679,3.

2940 pavyzdys 2S,3R,6S-10-Benzensulfonil--5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas

Pagal metodiką, naudotą 2900(h) paversti į 2900(i), **2940(a)** (14 mg, 0,021 mmol) paverčiamas į norimą produktą (12,7 mg, 100 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): išskaičiuota 589,3; rasta 589,4.

2950 pavyzdys

2950(a) 2R,3S-4-Benziloksi-3-(2-brommetil-2-propen-1-il)-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butiril- N^δ -t-butoksikarbonil-L-ornitino N-metilamidas

Pagal metodiką, naudotą 2900(c) paversti į 2900(d), **2900(c)** (1,12 g, 2,03 mmol) veikiamas 3-brom-2-brommetilpropenu ir gaunamas norimas bromidas (0,93 g, 67 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): išskaičiuota 688,3; rasta 688,2.

2950(b) 2R,3S-4-Benziloksi-3-(2-brommetil-2-propen-1-il)-2-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)butiril-L-ornitino N-metilamido hidrochloridas

Pagal metodiką, analogišką 2900(e) sintezės metodikai, **2950(a)** (0,33 g, 0,48 mmol) deblokuojamas ir gaunamas norimas produktas. Gauta balta kieta medžiaga naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): išskaičiuota 588,3; rasta 588,1.

2950(c) 2S,3R,6S-10-Acetil-2-benziloksimetil-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-12-metilen-1-oksa-4-okso-3-(2E-3-fenil-2-propen-1-il)ciklotridekanas

Pagal metodiką, naudojamą 2900(d) paversti į 2900(e), negrynintas **2950(b)** ciklinamas, veikiamas acetanhidridu ir gaunamas norimas produktas 0,202 g, 76 % abiemis stadijomis), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 548,3; rasta 548,4.

2950(d) 2S,3R,6S,12(R,S)-10-Acetil-5,10-diaza-2-hidroksimetil-6-(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotridekanas

Pagal metodiką, naudojamą 2900(e) paversti į 2900(f), **2950(c)** (0,20 g, 0,365 mmol) redukuojamas vandeniliu, ir gaunamas norimas produktas 0,14 g, 83%), kuris yra dviejų izomerų 1:1 neperskiriamas mišinys. ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 462,3; rasta 462,4.

2950(e) 2S,3R,6S,12(R,S)-10-Acetil-5,10-diaza-2-hidroksikarbonil-6-(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotridekanas

Pagal metodiką, naudojamą 2900(f) paversti į 2900(g), **2950(d)** (0,14 g, 0,303 mmol) oksidinamas iki norimos rūgšties (0,113 g, 78%). ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 476,3; rasta 476,3.

2950(f) 2S,3R,6S,12(R,S)-10-Acetil-2-(N-benziloksikarboksamido)-5,10-diaza-6-(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotridekanas

Pagal metodiką, naudojamą 2900(g) paversti į 2900(h), **2950(e)** (0,113 g, 0,237 mmol) paverčiamas norimu produktu (46 mg, 33%), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI-MS $(M+H)^+$: išskaičiuota 581,3; rasta 581,2.

2950(g) 2S,3R,6S,12(R,S)-10-Acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotridekanas

143

Pagal metodiką, naudojamą 2900(h) paversti į 2900(i), **2950(f)** (51 mg, 0,088 mmol) paverčiamas norimu produktu (33 mg, 76%). ESI-MS (M+H)⁺: išskaičiuota 491,3; rasta 491,2.

2960 pavyzdys 2S,5S,12R-12-karboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotridekano trifluoracetatas

2960 2S,5S,12R-12-karboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotridekano trifluoracetatas

Junginys **2960(d)** (100 mg, 0,2 mmol) ištirpinamas metileno chloride ir pridedama TFA (1,7 ml). Reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Sukoncentravus tirpalą, gaunamas norimas junginys (80 mg, 75 %). MS(Cl) m/e 419 (M+1)⁺.

2960(a) N-(9-Fluorenilmetoksikarbonil)-D-(β)-asparto-t-butilesterio N^α-(benziloksikarbonil)-L-(ε)-lizin-N-metilamidas

N-(9-Fluorenilmetoksikarbonil)-D-asparto-α-t-butilesteris (5 g, 12,1 mmol) ištirpinamas metileno chloride ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į jį pridedama iš eilės HOBt (1,8 g, 13,3 mmol), 4-metilmorfolino (4,4 ml, 39,9 mmol), N^α-(benziloksikarbonil)-L-lizino N-metilamido (4,8 g, 14,5 mmol) ir EDC (3,0 g, 15,7 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 15 val. Tirpalas plaunamas vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, 10 % vandenine citrinos rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas. Gauta medžiaga gryninama chromatografiškai ir gaunamas norimas amidas (3,1 g, 47 %). MS(Cl) m/e 687 (M+1)⁺.

2960(b) D-(β)-asparto-t-butilesterio N^α-(benziloksikarbonil)-L-(ε)-lizin-N-metilamidas

Junginys **2960(a)** (3,1 g, 4,6 mmol) ištirpinamas DMF, o po to pridedama dietilamino (7 ml). Reakcijos mišinys maišomas 20 min. Tirpalas

sukoncentruojamas, ir išgryninus chromatografijos metodu, gaunamas norimas aminas (1,9 g, 86 %). MS(Cl) m/e 465 (M+1)⁺.

2960(c) N-2'-(benzil-4'-fenilbutanoato)-D-(β)-asparto-t-butilesterio N^α-(benziloksikarbonil)-L-(ε)-lizin-N-metilamidas

Junginys **2960(b)** (220 mg, 0,5 mmol) ištirpinamas metileno chloride ir į tirpalą pridedama Hunig'o bazės (0,09 ml, 0,5 mmol) ir (R)-benzil-2-(trifluormetil)sulfoniloksi-4-fenilbutanoato (190 mg, 0,5 mmol) (Bennion, C.; Brown, R.C.; Cook, A.R.; Manners, C.N.; Payling, D.W.; Robinson, D.H. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 439). Po 15 val. tirpalas koncentruojamas ir išgryninus chromatografijos metodu, gaunamas norimas antrinis aminas (290 mg, 86 %). MS(Cl) m/e 717 (M+1)⁺.

2960(d) 2S,5S,12R-12-t-butylkarboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotridekanas

Junginio **2960(c)** (270 mg, 0,4 mmol) tirpalas metanolyje, pridėjus 10 % Pd/C (60 mg), laikomas vandenilio atmosferoje. Po 5 val. tirpalas nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Gauta medžiaga ištirpinama DMF ir į tirpalą pridedama BOP (150 mg, 0,4 mmol) ir Hunig'o bazės (0,1 ml, 0,8 mmol) tirpalo DMF. Šis mišinys maišomas 24 val. Sukoncentravus tirpalą ir liekaną išgryninus chromatografiškai, gaunamas norimas triamidas (55 mg, 30 %). MS(Cl) m/e 475 (M+1)⁺.

2961 pavyzdys 2S,5S,13R-13-karboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotridekano trifluoracetatas

2961 2S,5S,13R-13-karboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotridekano trifluoracetatas

Junginys **2961(d)** (60 mg, 0,1 mmol) ištirpinamas metileno chloride ir pridedama TFA (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Sukoncentravus tirpalą, gaunamas norimas junginys (50 mg, 74 %). MS(Cl) m/e 433 (M+1)⁺.

145

2961(a) *N-(9-Fluorenilmetoksikarbonil)-D-(β)-glutamo-t-butilesterio N $^{\alpha}$ -(benziloksikarbonil)-L-(ϵ)-lizin-N-metilamidas*

N-Fmoc-D-glutamo- α -t-butilesteris (5 g, 11,8 mmol) ištirpinamas DMF, ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į jį pridedama iš eilės HOBt (1,8 g, 13,3 mmol), 4-metilmorfolino (4,0 ml, 36,6 mmol), N $^{\alpha}$ -Cbz-L-lizino N-metilkarboksamido·HCl (5 g, 12,9 mmol) ir BOP (6,8 g, 15,3 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 15 val. Tirpalas praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, 10 % vandenine citrinos rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas. Gauta medžiaga gryninama chromatografiškai ir gaunamas norimas amidas (8 g, kiekybinė išeiga). MS(Cl) m/e 701 (M+1)⁺.

2961(b) *D-(β)-glutamo-t-butilesterio N $^{\alpha}$ -(benziloksikarbonil)-L-(ϵ)-lizin-N-metilamidas*

Junginys **2961(a)** (8 g, 11,8 mmol) ištirpinamas DMF, o po to pridedama dietilamino (36 ml). Reakcijos mišinys maišomas 45 min. Tirpalas sukcentruojamas, ir išgryninus chromatografijos metodu, gaunamas norimas aminas (2,9 g, 49 %). MS(Cl) m/e 479 (M+1)⁺.

2961(c) *N-2'-(benzil-4'-fenilbutanoato)-D-(β)-glutamo-t-butilesterio N $^{\alpha}$ -(benziloksikarbonil)-L-(ϵ)-lizin-N-metilamidas*

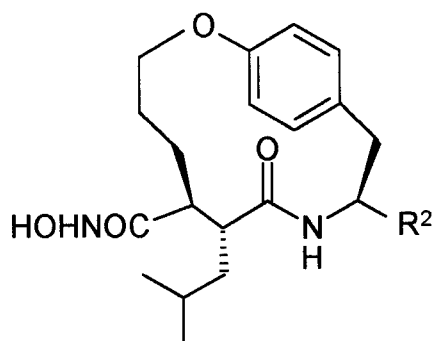
Junginys **2961(b)** (1 g, 2,1 mmol) ištirpinamas metileno chloride ir į tirpalą pridedama Hunig'o bazės (0,4 ml, 2,1 mmol) ir (R)-benzil-2-(trifluormetil)sulfoniloksi-4-fenilbutanoato (0,6 g, 2,1 mmol) (Bennion, C; Brown, R.C.; Cook, A.R.; Manners, C.N; Payling, D.W.; Robinson, D.H. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 439). Po 15 val. tirpalas koncentruojamas ir išgryninus chromatografijos metodu, gaunamas norimas antrinis aminas (2,3 g, 78 %). MS(Cl) m/e 731 (M+1)⁺.

2961(d) 2S,5S,13R-13-t-butylkarboksi-3,10-diokso-5-N-metilkarboksamido-2-fenetil-1,4,9-triaza-ciklotetradekanas

Junginio **2961(c)** (2,1 g, 2,9 mmol) tirpalas metanolyje, pridėjus 10 % Pd/C (430 mg), laikomas vandenilio atmosferoje. Po 4,5 val. tirpalas nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Dalis gautos medžiagos (400 mg, 0,8 mmol) ištirpinama DMF ir pridedama į BOP (454 mg, 1 mmol) ir Hunig'o bazės (0,3 ml, 1,6 mmol) tirpalą DMF. Šis mišinys maišomas 24 val. Sukonzentravus tirpalą ir liekaną išgryninus chromatografiškai, gaunamas norimas triamidas (60 mg, 16 %). MS(Cl) m/e 489 (M+1)⁺.

1 lentelė

Ciklofanas:



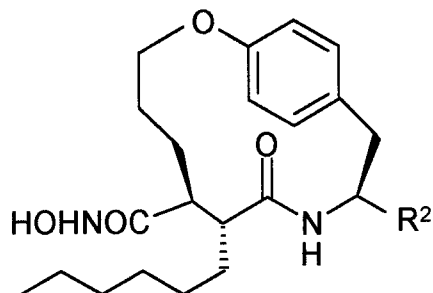
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1	CO ₂ Me	406	2	CONH-ciklopentilas	
3	CO ₂ Et		4	CONH ₂	
5	CO ₂ iPr		6	CONHiPr	
7	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		8	CONH-tret-butilas	
9	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		10	CONMe ₂	
11	CO ₂ -tBu		12	CONEt ₂	
13	CO ₂ CH ₂ CONHMe		14	CONH-3-indazolilas	
15	CH ₂ OH	379	16	CONH-adamantilas	
17	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		18	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
19	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		20	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	500
21	CHOBn		22	CONHSO ₂ NH ₂	
23	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas	497	24	CONHSO ₂ CH ₃	
25	CO(N-morfolinilas)		26	CONHSO ₂ Ph	
27	CO(N-Me-N-piperazinilas)	475	28	CONHSO ₂ Bn	
29	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		30	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
31	CONH-ciklpropilas		32	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
33	CONH-ciklobutilas		34	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
35	CONHSO ₂ -p-F-Ph		36	CONH-S-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
37	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		38	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
39	CONH-cikloheksilas		40	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

41	CONH-2-imidazolilas	457	42	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
43	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		44	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
45	CH ₂ SO ₂ NHPh		46	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
47	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		48	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
49	2-imidazolilas		50	CONHMe	406
51	2-oksazolilas		52	CONHCH ₂ CONMe ₂	
53	2-tiazolilas		54	CONHCH ₂ CONHEt	
55	2-benzimidazolilas	465	56	CONHCH ₂ CONEt ₂	
57	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		58	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
59	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		60	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
61	CONHCH ₂ CONHMe	463	62	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
63	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe	477	64	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
65	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe	477	66	CONHCH ₂ CONH-tret- butilas	
67	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe	505	68	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
69	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		70	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	583
71	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe	493	72	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	499
73	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe	493	74	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
75	CONH-S-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe	549	76	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
77	CONH-R-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe	549	78	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
79	CONH-CH(Ph) ₂		80	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
81	CO-L-prolin-NHMe		82	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	

83	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		84	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
85	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		86	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
87	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		88	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
89	CONHCH ₂ CO-N-morfolinas		90	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	520
91	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		92	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
93	CO ₂ H		94	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
95	CONHBn	482	96	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
97	CONH-2-piridilas		98	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
99	CONH-Ph		100	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
101	CONH-3-piridilas		102	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
103	CONH-4-piridilas		104	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
105	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂	600,6	106	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	575
107	CONHCH ₂ -2-benzimidazolas	522	108	CONH-2-benzimidazolas	508

2 lentelė

Ciklofanas:



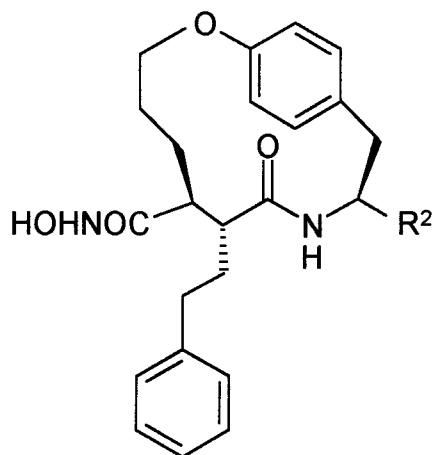
Pav	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
120	CO ₂ Me	435,3	121	CONH-ciklopentilas	
122	CO ₂ Et		123	CONH ₂	
124	CO ₂ iPr		125	CONHiPr	
126	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	479,4	127	CONH-tret-butilas	
128	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph	525,4	129	CONMe ₂	448,5
130	CO ₂ -tBu		131	CONEt ₂	
132	CO ₂ CH ₂ CONHMe	429,4	133	CONH-3-indazolilas	
134	CH ₂ OH		135	CONH-adamantilas	
136	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		137	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
138	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		139	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	528,5
140	CHOBn		141	CONHSO ₂ NH ₂	
142	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas	525,5	143	CONHSO ₂ CH ₃	
144	CO(N-morfolinilas)		145	CONHSO ₂ Ph	
146	CO(N-Me-N-piperazinilas)	503,6	147	CONHSO ₂ Bn	
148	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		149	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
150	CONH-ciklpropilas		151	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
152	CONH-ciklobutilas		153	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
154	CONHSO ₂ -p-F-Ph		155	CONH-S-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
156	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	541,5	157	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	569,5
158	CONH-cikloheksilas	502,5	159	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	597,6
160	CONH-2-imidazolilas		161	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
162	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		163	CONH-S-	

				CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
164	CH ₂ SO ₂ NHPh		165	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	548,5
166	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		167	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
168	2-imidazolilas		169	CONHMe	434,4
170	2-oksazolilas		171	CONHCH ₂ CONMe ₂	
172	2-tiazolilas		173	CONHCH ₂ CONHEt	
174	2-benzimidazolilas		175	CONHCH ₂ CONEt ₂	
176	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		177	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
178	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		179	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
180	CONHCH ₂ CONHMe	491,5	181	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
182	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe	505,6	183	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
184	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe	505,5	185	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
186	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		187	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
188	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		189	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
190	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		191	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
192	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		193	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
194	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe	577,6	195	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
196	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		197	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
198	CONH-CH(Ph) ₂		199	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	506,4
200	CO-L-prolin-NHMe		201	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	492,3
202	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		203	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	649,5
204	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		205	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NHBOC]CO-NHMe	648,6
206	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		207	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	549,5

208	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		209	CONH-S-CH- [(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	548,5
210	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		211	CONH(CH ₂) ₂ Ph	524,5
212	CO ₂ H	421,4	213	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	548,6
214	CONHBn	510,5	215	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	533,5
216	CONH-2-piridilas		217	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	547,5
218	CONH-Ph		219	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
220	CONH-3-piridilas		221	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
222	CONH-4-piridilas		223	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
224	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂	600,6	225	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	603,6

3 lentelė

Ciklofanas:



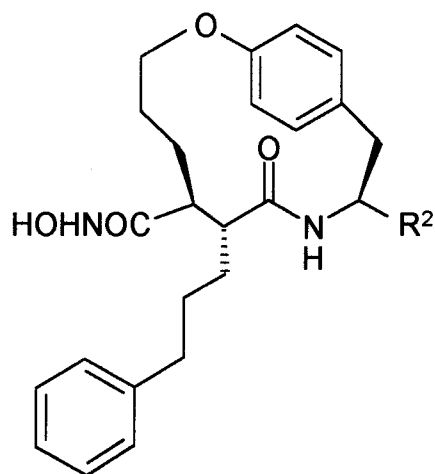
Pav	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
240	CO ₂ Me		241	CONH-ciklopentilas	
242	CO ₂ Et		243	CONH ₂	
244	CO ₂ iPr		245	CONHiPr	
246	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		247	CONH-tret-butilas	
248	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		249	CONMe ₂	
250	CO ₂ -tBu		251	CONEt ₂	
252	CO ₂ CH ₂ CONHMe		253	CONH-3-indazolilas	
254	CH ₂ OH		255	CONH-adamantilas	
256	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		257	CONHCH ₂ - (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
258	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		259	CONH(CH ₂) ₃ -1- imidazolilas	
260	CHOBn		261	CONHSO ₂ NH ₂	
262	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		263	CONHSO ₂ CH ₃	
264	CO(N-morfolinilas)		265	CONHSO ₂ Ph	
266	CO(N-Me-N- piperazinilas)		267	CONHSO ₂ Bn	
268	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N- piperazinilas)		269	CONHSO ₂ -N-Me- imidazolilas	
270	CONH-ciklpropilas		271	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
272	CONH-ciklobutilas		273	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
274	CONHSO ₂ -p-F-Ph		275	CONH-S-CH- [CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO- NHMe	
276	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		277	CONH(CH ₂) ₄ NH- SO ₂ -Me	

278	CONH-cikloheksilas		279	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ -Me	
280	CONH-2-imidazolilas		281	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
282	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		283	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
284	CH ₂ SO ₂ NHPh		285	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
286	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		287	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
288	2-imidazolilas		289	CONHMe	
290	2-oksazolilas		291	CONHCH ₂ CONMe ₂	
292	2-tiazolilas		293	CONHCH ₂ CONHEt	
294	2-benzimidazolilas		295	CONHCH ₂ CONEt ₂	
296	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		297	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
298	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		299	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
300	CONHCH ₂ CONHMe		301	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
302	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		303	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
304	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		305	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
306	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		307	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
308	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		309	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
310	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		311	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
312	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		313	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
314	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		315	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
316	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		317	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
318	CONH-CH(Ph) ₂		319	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
320	CO-L-prolin-NHMe		321	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
322	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		323	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ -NHBOC]CO ₂ Me	

324	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		325	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ -NHBOC]CONHMe	
326	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		327	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
328	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		329	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
330	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		331	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
332	CO ₂ H		333	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
334	CONHBn		335	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
336	CONH-2-piridilas		337	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
338	CONH-Ph		339	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
340	CONH-3-piridilas		341	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
342	CONH-4-piridilas		343	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
344	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂	600,6	345	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	603,6

4 lentelė

Ciklofanas:



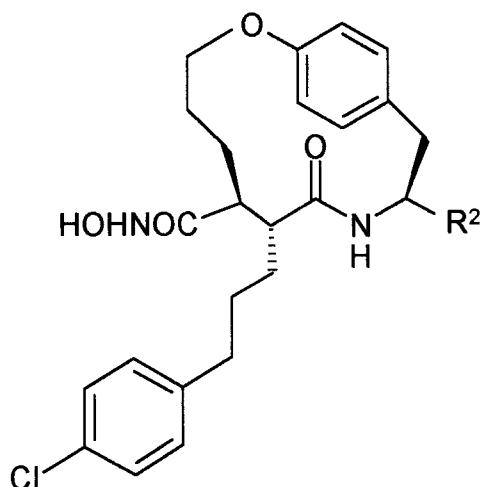
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
350	CO ₂ Me		351	CONH-ciklopentilas	
352	CO ₂ Et		353	CONH ₂	
354	CO ₂ iPr		355	CONHiPr	
356	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		357	CONH-tret-butilas	
358	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		359	CONMe ₂	
360	CO ₂ -tBu		361	CONEt ₂	
362	CO ₂ CH ₂ CONHMe		363	CONH-3-indazolilas	
364	CH ₂ OH		365	CONH-adamantilas	
366	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		367	CONHCH ₂ (p-SO ₂ -NH ₂ -Ph)	
368	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		369	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
370	CHOBn		371	CONHSO ₂ NH ₂	
372	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		373	CONHSO ₂ CH ₃	
374	CO(N-morfolinilas)		375	CONHSO ₂ Ph	
376	CO(N-Me-N-piperazinilas)		377	CONHSO ₂ Bn	
378	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		379	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
380	CONH-ciklpropilas		381	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
382	CONH-ciklobutilas		383	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
384	CONHSO ₂ -p-F-Ph		385	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
386	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		387	CONH(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Me	
388	CONH-cikloheksilas		389	CONH(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Me	

390	CONH-2-imidazolilas		391	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO- NHMe	
392	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		393	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
394	CH ₂ SO ₂ NHPh		395	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
396	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		397	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
398	2-imidazolilas		399	CONHMe	
400	2-okszazolilas		401	CONHCH ₂ CONMe ₂	
402	2-tiazolilas		403	CONHCH ₂ CONHEt	
404	2-benzimidazolilas		405	CONHCH ₂ CONEt ₂	
406	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		407	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
408	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		409	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
410	CONHCH ₂ CONHMe		411	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
412	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		413	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
414	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		415	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
416	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		417	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
418	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		419	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
420	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		421	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
422	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		423	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
424	CONH-S-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe		425	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
426	CONH-R-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe		427	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
428	CONH-CH(Ph) ₂		429	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
430	CO-L-prolin-NHMe		431	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	

432	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		433	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
434	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		435	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]CO-NHMe	
436	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		437	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
438	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		439	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
440	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		441	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
442	CO ₂ H		443	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
444	CONHBn		445	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinas)	
446	CONH-2-piridilas		447	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
448	CONH-Ph		449	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
450	CONH-3-piridilas		451	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
452	CONH-4-piridilas		453	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
454	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		455	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

5 lentelė

Ciklofanas:



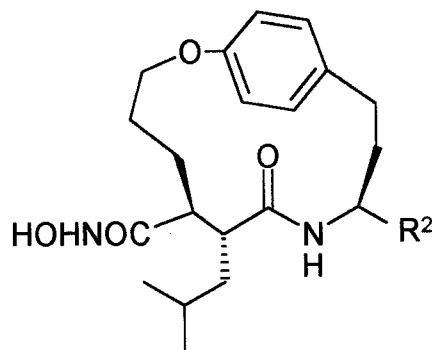
Pav	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
470	CO ₂ Me		471	CONH-ciklopentilas	
472	CO ₂ Et		473	CONH ₂	
474	CO ₂ iPr		475	CONHiPr	
476	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		477	CONH-tret-butilas	
478	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		479	CONMe ₂	
480	CO ₂ -tBu		481	CONEt ₂	
482	CO ₂ CH ₂ CONHMe		483	CONH-3-indazolilas	
484	CH ₂ OH		485	CONH-adamantilas	
486	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		487	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ - Ph)	
488	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		489	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
490	CHOBn		491	CONHSO ₂ NH ₂	
492	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		493	CONHSO ₂ CH ₃	
494	CO(N-morfolinilas)		495	CONHSO ₂ Ph	
496	CO(N-Me-N-piperazinilas)		497	CONHSO ₂ Bn	
498	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		499	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
500	CONH-ciklpropilas		501	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
502	CONH-ciklobutilas		503	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
504	CONHSO ₂ -p-F-Ph		505	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
506	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		507	CONH(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Me	
508	CONH-cikloheksilas		509	CONH(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Me	
510	CONH-2-imidazolilas		511	CONH-R-	

				CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
512	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		513	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
514	CH ₂ SO ₂ NHPh		515	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
516	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		517	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
518	2-imidazolilas		519	CONHMe	
520	2-oksazolilas		521	CONHCH ₂ CONMe ₂	
522	2-tiazolilas		523	CONHCH ₂ CONHEt	
524	2-benzimidazolilas		525	CONHCH ₂ CONEt ₂	
526	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		527	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
528	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		529	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
530	CONHCH ₂ CONHMe		531	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
532	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		533	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
534	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		535	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
536	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		537	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
538	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		539	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
540	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		541	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
542	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		543	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
544	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		545	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
546	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		547	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
548	CONH-CH(Ph) ₂		549	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
550	CO-L-prolin-NHMe		551	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
552	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		553	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
554	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		555	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]CO-NHMe	

556	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		557	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
558	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		559	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
560	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		561	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
562	CO ₂ H		563	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4,-dimetoksifenilas)	
564	CONHBn		565	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
566	CONH-2-piridilas		567	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
568	CONH-Ph		569	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
570	CONH-3-piridilas		571	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
572	CONH-4-piridilas		573	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
574	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		575	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

6 lentelė

Ciklofanas:



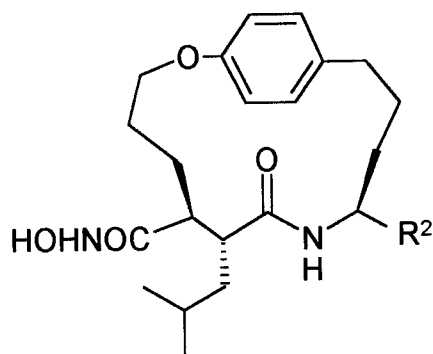
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
600	CO ₂ Me		601	CONH-ciklopentilas	
602	CO ₂ Et		603	CONH ₂	
604	CO ₂ iPr		605	CONHiPr	
606	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		607	CONH-tret-butilas	
608	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		609	CONMe ₂	
610	CO ₂ -tBu		611	CONEt ₂	
612	CO ₂ CH ₂ CONHMe		613	CONH-3-indazolilas	
614	CH ₂ OH		615	CONH-adamantilas	
616	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		617	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
618	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		619	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
620	CHOBN		621	CONHSO ₂ NH ₂	
622	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		623	CONHSO ₂ CH ₃	
624	CO(N-morfolinilas)		625	CONHSO ₂ Ph	
626	CO(N-Me-N-piperazinilas)		627	CONHSO ₂ Bn	
628	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		629	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
630	CONH-ciklpropilas		631	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
632	CONH-ciklobutilas		633	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
634	CONHSO ₂ -p-F-Ph		635	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
636	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		637	CONH(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Me	
638	CONH-cikloheksilas		639	CONH(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Me	
640	CONH-2-imidazolilas		641	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	

642	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$		643	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
644	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHPh}$		645	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
646	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-[4-NH}_2\text{Ph]}$		647	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
648	2-imidazolilas		649	CONHMe	
650	2-oksazolilas		651	$\text{CONHCH}_2\text{CONMe}_2$	
652	2-tiazolilas		653	$\text{CONHCH}_2\text{CONHEt}$	
654	2-benzimidazolilas		655	$\text{CONHCH}_2\text{CONEt}_2$	
656	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		657	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopropilas}$	
658	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		659	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklobutilas}$	
660	$\text{CONHCH}_2\text{CONHMe}$		661	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopentilas}$	
662	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		663	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-cikloheksilas}$	
664	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		665	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-tret-butilas}$	
666	$\text{CONH-S-CH}(2\text{-propil})\text{CONHMe}$		667	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CONHMe}$	
668	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{CONHMe}$		669	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{-p-MeOPh})\text{CONHMe}$	
670	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		671	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO-NHMe}$	
672	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		673	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-NHMe}$	
674	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		675	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CO-NHMe}$	
676	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		677	$\text{CONH-S-(CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)\text{CO-NHMe}$	
678	$\text{CONH-CH}(\text{Ph})_2$		679	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$	
680	CO-L-prolin-NHMe		681	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	
682	$\text{CONHCH}_2\text{CO(N-piperazinilas)}$		683	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{NHBOC}]\text{-CO}_2\text{Me}$	

684	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		685	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]CO-NHMe	
686	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		687	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
688	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		689	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
690	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		691	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
692	CO ₂ H		693	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
694	CONHBn		695	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
696	CONH-2-piridilas		697	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
698	CONH-Ph		699	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
700	CONH-3-piridilas		701	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
702	CONH-4-piridilas		703	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
704	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		705	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

7 lentelė

Ciklofanas :



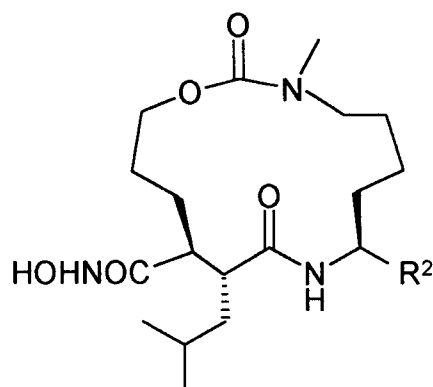
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
710	CO ₂ Me		711	CONH-ciklopentilas	
712	CO ₂ Et		713	CONH ₂	
714	CO ₂ iPr		715	CONHiPr	
716	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		717	CONH-tret-butilas	
718	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		719	CONMe ₂	
720	CO ₂ -tBu		721	CONEt ₂	
722	CO ₂ CH ₂ CONHMe		723	CONH-3-indazolilas	
724	CH ₂ OH		725	CONH-adamantilas	
726	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		727	CONHCH ₂ (p-SO ₂ -NH ₂ -Ph)	
728	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		729	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
730	CHOBN		731	CONHSO ₂ NH ₂	
732	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		733	CONHSO ₂ CH ₃	
734	CO(N-morfolinilas)		735	CONHSO ₂ Ph	
736	CO(N-Me-N-piperazinilas)		737	CONHSO ₂ Bn	
738	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		739	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
740	CONH-ciklopropilas		741	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
742	CONH-ciklobutilas		743	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
744	CONHSO ₂ -p-F-Ph		745	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
746	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		747	CONH(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Me	
748	CONH-cikloheksilas		749	CONH(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Me	
750	CONH-2-imidazolilas		751	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
752	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		753	CONH-S-	

				CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
754	CH ₂ SO ₂ NHPh		755	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
756	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		757	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
758	2-imidazolilas		759	CONHMe	
760	2-oksazolilas		761	CONHCH ₂ CONMe ₂	
762	2-tiazolilas		763	CONHCH ₂ CONHEt	
764	2-benzimidazolilas		765	CONHCH ₂ CONEt ₂	
766	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		767	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
768	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		769	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
770	CONHCH ₂ CONHMe		771	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
772	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		773	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
774	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		775	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
776	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		777	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
778	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		779	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
780	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		781	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
782	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		783	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
784	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		785	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
786	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		787	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
788	CONH-CH(Ph) ₂		789	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
790	CO-L-prolin-NHMe		791	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
792	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		793	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
794	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		795	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]CO-NHMe	
796	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		797	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	

798	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		799	CONH-S-CH- [(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
800	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		801	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
802	CO ₂ H		803	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
804	CONHBn		805	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
806	CONH-2-piridilas		807	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
808	CONH-Ph		809	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
810	CONH-3-piridilas		811	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
812	CONH-4-piridilas		813	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
814	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		815	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

8. lentelė

Karbamatas :



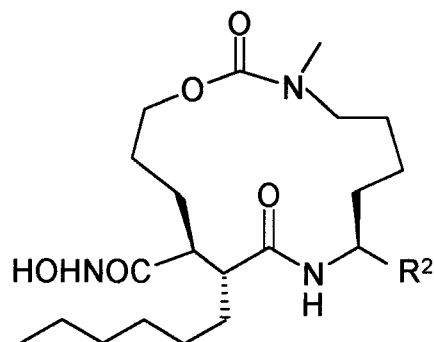
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
820	CO ₂ Me		821	CONH-ciklopentilas	
822	CO ₂ Et		823	CONH ₂	
824	CO ₂ iPr		825	CONHiPr	
826	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		827	CONH-tret-butilas	
828	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		829	CONMe ₂	
830	CO ₂ -tBu		831	CONEt ₂	
832	CO ₂ CH ₂ CONHMe		833	CONH-3-ındazolilas	
834	CH ₂ OH		835	CONH-adamantilas	
836	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		837	CONHCH ₂ (p-SO ₂ -NH ₂ -Ph)	
838	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -CO ₂ CH ₃		839	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
840	CHOBn		841	CONHSO ₂ NH ₂	
842	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		843	CONHSO ₂ CH ₃	
844	CO(N-morfolinilas)		845	CONHSO ₂ Ph	
846	CO(N-Me-N-piperazinilas)		847	CONHSO ₂ Bn	
848	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		849	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
850	CONH-ciklpropilas		851	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
852	CONH-ciklobutilas		853	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
854	CONHSO ₂ -p-F-Ph		855	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
856	CONH(CH ₂) ₂ NH-SO ₂ Me		857	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
858	CONH-(4-hidroksicikloheksilas)	542,5	859	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

860	CONH-2-imidazolilas		861	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO- NHMe	
862	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		863	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
864	CH ₂ SO ₂ NHPh		865	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
866	CH ₂ SO ₂ NH-[4- NH ₂ Ph]		867	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
868	2-imidazolilas		869	CONHMe	429,3
870	2-oksazolilas		871	CONHCH ₂ CONMe ₂	500,3
872	2-tiazolilas		873	CONHCH ₂ CONHEt	
874	2-benzimidazolilas		875	CONHCH ₂ CONEt ₂	
876	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		877	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
878	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		879	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
880	CONHCH ₂ CONHMe	486,5	881	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
882	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		883	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
884	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		885	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
886	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		887	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
888	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		889	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
890	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		891	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
892	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		893	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
894	CONH-S-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe		895	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
896	CONH-R-CH(CH ₂ O-t- Bu)CONHMe		897	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
898	CO-L-prolinilas	556,5	899	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
900	CO-L-prolin-NHMe		901	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	

902	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		903	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
904	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)	555,5	905	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
906	CONHCH ₂ CO(N-etil-N-piperazinilas)	569,6	907	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
908	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas	542,5	909	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
910	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]	555,7	911	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
912	CO ₂ H		913	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
914	CONHBn		915	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
916	CONH-2-piridilas	496,5	917	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
918	CONH-Ph		919	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	549,5
920	CONH-3-piridilas		921	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
922	CONH-4-piridilas		923	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
924	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		925	CONH-4-(N-etoksikarbonilpiperidinilas)	570,5
926	CONH-2-(3-metil)tiazolilas	512,4	927	CONHCH ₂ CONH-2-(3,4,5,6-tetrahidropiridinilas)	553,6
928	CONHCH ₂ CO-2-(3-metil)tiazolilas	569,3	929	CONHCH ₂ -2-piridilas	506,5

9 lentelė

Ciklinis karbamatas :



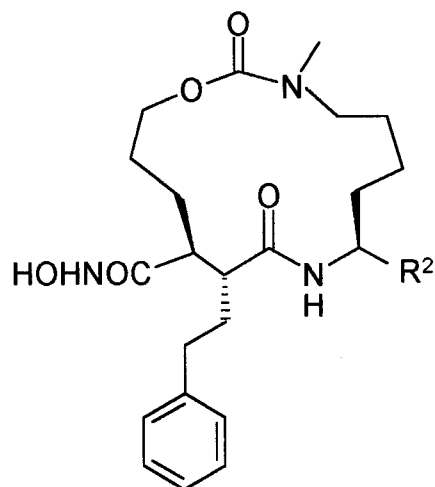
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
930	CO ₂ Me		931	CONH-ciklopentilas	
932	CO ₂ Et		933	CONH ₂	
934	CO ₂ iPr		935	CONHiPr	
936	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		937	CONH-tret-butilas	
938	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		939	CONMe ₂	
940	CO ₂ -tBu		941	CONEt ₂	
942	CO ₂ CH ₂ CONHMe		943	CONH-3-indazolilas	
944	CH ₂ OH		945	CONH-adamantilas	
946	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		947	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
948	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		949	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
950	CHOBn		951	CONHSO ₂ NH ₂	
952	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		953	CONHSO ₂ CH ₃	
954	CO(N-morfolinilas)		955	CONHSO ₂ Ph	
956	CO(N-Me-N-piperazinilas)		957	CONHSO ₂ Bn	
958	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		959	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
960	CONH-ciklpropilas		961	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
962	CONH-ciklobutilas		963	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
964	CONHSO ₂ -p-F-Ph		965	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
966	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		967	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
968	CONH-cikloheksilas		969	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

970	CONH-2-imidazolilas		971	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO -NHMe	
972	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		973	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
974	CH ₂ SO ₂ NHPh		975	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
976	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		977	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
978	2-imidazolilas		979	CONHMe	
980	2-oksazolilas		981	CONHCH ₂ CONMe ₂	
982	2-tiazolilas		983	CONHCH ₂ CONHt	
984	2-benzimidazolilas		985	CONHCH ₂ CONEt ₂	
986	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		987	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
988	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		989	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
990	CONHCH ₂ CONHMe		991	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
992	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		993	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
994	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		995	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
996	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		997	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
998	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		999	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
1000	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1001	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
1002	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1003	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
1004	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1005	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
1006	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1007	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
1008	CONH-CH(Ph) ₂		1009	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
1010	CO-L-prolin-NHMe		1011	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	

1012	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1013	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
1014	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1015	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1016	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1017	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1018	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1019	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1020	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1021	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1022	CO ₂ H		1023	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1024	CONHBn		1025	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1026	CONH-2-piridilas		1027	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1028	CONH-Ph		1029	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1030	CONH-3-piridilas		1031	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1032	CONH-4-piridilas		1033	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1034	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1035	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

10 lentelė

Ciklinis karbamatas:



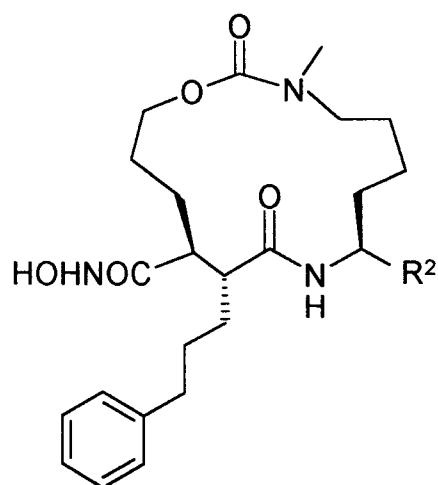
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1050	CO ₂ Me		1065	CONH-ciklopentilas	
1051	CO ₂ Et		1066	CONH ₂	
1052	CO ₂ iPr		1067	CONHiPr	
1053	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1068	CONH-tret-butilas	
1054	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1069	CONMe ₂	
1055	CO ₂ -tBu		1070	CONEt ₂	
1056	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1071	CONH-3-indazolilas	
1057	CH ₂ OH		1072	CONH-adamantilas	
1058	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1073	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1059	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1074	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1060	CHOBn		1075	CONHSO ₂ NH ₂	
1061	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1076	CONHSO ₂ CH ₃	
1062	CO(N-morfolinilas)		1077	CONHSO ₂ Ph	
1063	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1078	CONHSO ₂ Bn	
1064	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1079	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1080	CONH-ciklpropilas		1107	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1081	CONH-ciklobutilas		1108	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1082	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1109	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1083	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1110	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

1084	CONH-cikloheksilas		1111	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
1085	CONH-2-imidazolilas		1112	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1086	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1113	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1087	CH ₂ SO ₂ NHPh		1114	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1088	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1115	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1089	2-imidazolilas		1116	CONHMe	
1090	2-oksazolilas		1117	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1091	2-tiazolilas		1118	CONHCH ₂ CONHEt	
1092	2-benzimidazolilas		1119	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1093	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1120	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1094	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1121	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1095	CONHCH ₂ CONHMe		1122	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1096	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		1123	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1097	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1124	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1098	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1125	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
1099	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1126	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1100	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1127	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
1101	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1128	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1102	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1129	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1103	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1130	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1104	CONH-CH(Ph) ₂		1131	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	

1105	CO-L-prolin-NHMe		1132	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1106	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1133	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
1134	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1144	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1135	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1145	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1136	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1146	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1137	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1147	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1138	CO ₂ H		1148	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1139	CONHBn		1149	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1140	CONH-2-piridilas		1150	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1141	CONH-Ph		1151	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1142	CONH-3-piridilas		1152	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1143	CONH-4-piridilas		1153	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1144	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1154	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

11 lentelė

Ciklinis karbamatas:



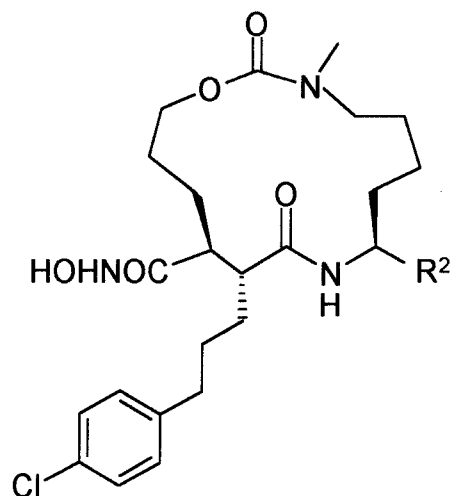
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1163	CO ₂ Me		1177	CONH-ciklopentilas	
1164	CO ₂ Et		1178	CONH ₂	
1165	CO ₂ iPr		1179	CONHiPr	
1166	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1180	CONH-tret-butilas	
1167	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1181	CONMe ₂	
1168	CO ₂ -tBu		1182	CONEt ₂	
1169	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1183	CONH-3-indazolilas	
1170	CH ₂ OH		1184	CONH-adamantilas	
1171	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1185	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1172	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1186	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1173	CHOBn		1187	CONHSO ₂ NH ₂	
1174	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1188	CONHSO ₂ CH ₃	
1175	CO(N-morfolinilas)	547,4	1189	CONHSO ₂ Ph	
1176	CO(N-Me-N-piperazinilas)	560,4	1190	CONHSO ₂ Bn	
1191	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1218	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1192	CONH-ciklpropilas		1219	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1193	CONH-ciklobutilas		1220	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1194	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1221	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1195	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1222	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

1196	CONH-cikloheksilas		1223	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
1197	CONH-2-imidazolilas		1224	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1198	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1225	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1199	CH ₂ SO ₂ NHPh		1226	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1200	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1227	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1201	2-imidazolilas		1228	CONHMe	491,5
1202	2-oksazolilas		1229	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1203	2-tiazolilas		1230	CONHCH ₂ CONHEt	
1204	2-benzimidazolilas		1231	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1205	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1232	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1206	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1233	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1207	CONHCH ₂ CONHMe		1234	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1208	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		1235	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1209	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1236	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1210	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1237	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
1211	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1238	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1212	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1239	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
1213	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1240	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1214	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1241	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1215	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1242	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1216	CONH-CH(Ph) ₂		1243	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	

1217	CO-L-prolin-NHMe		1244	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1245	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1256	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
1246	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1257	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1247	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1258	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1248	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1259	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1249	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1260	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1250	CO ₂ H		1261	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1251	CONHBn		1262	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1252	CONH-2-piridilas		1263	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1253	CONH-Ph		1264	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1254	CONH-3-piridilas		1265	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1255	CONH-4-piridilas		1266	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1256	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1267	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

12 lentelė

Ciklinis karbamatas:



Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1277	CO ₂ Me		1292	CONH-ciklopentilas	
1278	CO ₂ Et		1293	CONH ₂	
1279	CO ₂ iPr		1294	CONHiPr	
1280	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1295	CONH-tret-butilas	
1281	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1296	CONMe ₂	
1282	CO ₂ -tBu		1297	CONEt ₂	
1283	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1298	CONH-3-indazolilas	
1284	CH ₂ OH		1299	CONH-adamantilas	
1285	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1300	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1286	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1301	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1287	CHOBN		1302	CONHSO ₂ NH ₂	
1288	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1303	CONHSO ₂ CH ₃	
1289	CO(N-morfolinilas)		1304	CONHSO ₂ Ph	
1290	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1305	CONHSO ₂ Bn	
1291	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1306	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1307	CONH-ciklpropilas		1333	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1308	CONH-ciklobutilas		1334	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1309	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1335	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1310	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1336	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

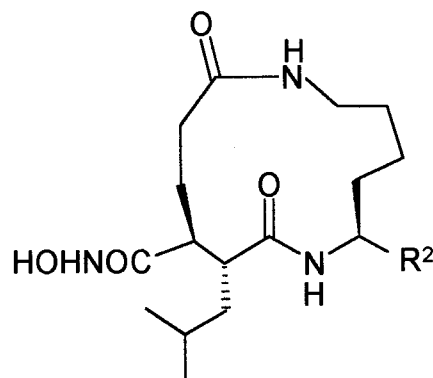
1311	CONH-cikloheksilas		1337	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
1312	CONH-2-imidazolilas		1338	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1313	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1339	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1314	CH ₂ SO ₂ NHPh		1340	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1315	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1341	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1316	2-imidazolilas		1342	CONHMe	
1317	2-oksazolilas		1343	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1318	2-tiazolilas		1344	CONHCH ₂ CONHEt	
1319	2-benzimidazolilas		1345	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1320	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1346	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1321	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1347	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1322	CONHCH ₂ CONHMe		1348	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1323	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		1349	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1324	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1350	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1325	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1351	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
1326	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1352	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1327	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1353	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
1328	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1354	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1329	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1355	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1330	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1356	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1331	CONH-CH(Ph) ₂		1357	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	

M

1332	CO-L-prolin-NHMe		1358	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1359	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1370	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
1360	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1371	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1361	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1372	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1362	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1373	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1363	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1374	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1364	CO ₂ H		1375	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1365	CONHBn		1376	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1366	CONH-2-piridilas		1377	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1367	CONH-Ph		1378	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1368	CONH-3-piridilas		1379	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1369	CONH-4-piridilas		1380	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1381	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1382	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

13 lentelė

Laktamas :



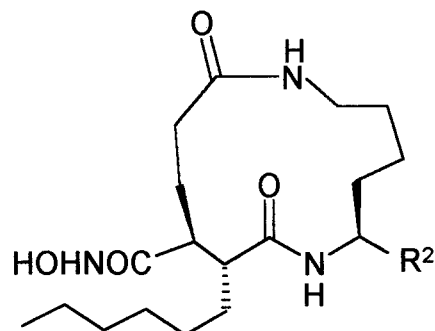
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1395	CO ₂ Me		1412	CONH-ciklopentilas	
1396	CO ₂ Et		1413	CONH ₂	
1397	CO ₂ iPr		1414	CONHiPr	
1398	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1415	CONH-tret-butilas	
1399	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1416	CONMe ₂	
1400	CO ₂ -tBu		1417	CONEt ₂	
1401	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1418	CONH-3-indazolilas	
1402	CH ₂ OH		1419	CONH-adamantilas	
1403	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1420	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1404	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1421	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1405	CHOBN		1422	CONHSO ₂ NH ₂	
1406	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1423	CONHSO ₂ CH ₃	
1407	CO(N-morfolinilas)		1424	CONHSO ₂ Ph	
1408	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1425	CONHSO ₂ Bn	
1409	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1426	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1410	CONH-ciklpropilas		1427	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1411	CONH-ciklobutilas		1428	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1429	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1455	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1430	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1456	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
1431	CONH-cikloheksilas		1457	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

1432	CONH-2-imidazolilas		1458	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1433	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1459	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1434	CH ₂ SO ₂ NHPh		1460	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1435	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1461	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1436	2-imidazolilas		1462	CONHMe	385,4
1437	2-oksazolilas		1463	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1438	2-tiazolilas		1464	CONHCH ₂ CONHET	
1439	2-benzimidazolilas		1465	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1440	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1466	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1441	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1467	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1442	CONHCH ₂ CONHMe	442,4	1468	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1443	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe	456,4	1469	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1444	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1470	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1445	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1471	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
1446	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1472	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1447	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe	472,4	1473	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	456,4
1448	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1474	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1449	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1475	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1450	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1476	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1451	CONH-CH(Ph) ₂		1477	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
1452	CO-L-propilin-NHMe		1478	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1453	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1479	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	

1454	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1480	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1481	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1490	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1482	CONHCH ₂ CO-N-morfolinas		1491	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1483	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1492	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1484	CO ₂ H		1493	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1485	CONHBn		1494	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1486	CONH-2-piridilas		1495	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1487	CONH-Ph		1496	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1488	CONH-3-piridilas		1497	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1489	CONH-4-piridilas		1498	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1490	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1499	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

14. lentelė

Laktamas:



Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1511	CO ₂ Me		1529	CONH-ciklopentilas	
1512	CO ₂ Et		1530	CONH ₂	
1513	CO ₂ iPr		1531	CONHiPr	
1514	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1532	CONH-tret-butilas	
1515	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1533	CONMe ₂	
1516	CO ₂ -tBu		1534	CONEt ₂	
1517	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1535	CONH-3-indazolilas	
1518	CH ₂ OH		1536	CONH-adamantilas	
1519	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1537	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1520	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1538	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1521	CHOBn		1539	CONHSO ₂ NH ₂	
1522	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1540	CONHSO ₂ CH ₃	
1523	CO(N-morfolinilas)		1541	CONHSO ₂ Ph	
1524	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1542	CONHSO ₂ Bn	
1525	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1543	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1526	CONH-ciklpropilas		1544	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1527	CONH-ciklobutilas		1545	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1528	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1546	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1547	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1573	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
1548	CONH-cikloheksilas		1574	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

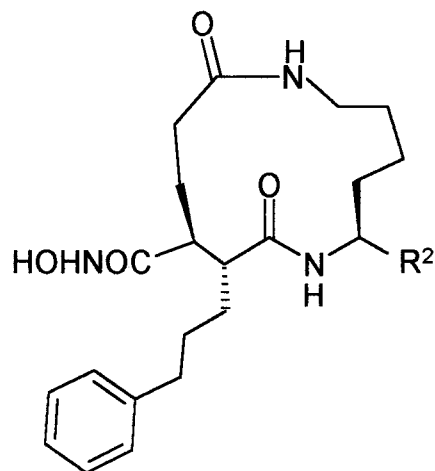
1549	CONH-2-imidazolilas		1575	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
1550	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1576	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
1551	CH ₂ SO ₂ NHPh		1577	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
1552	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1578	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
1553	2-imidazolilas		1579	CONHMe	
1554	2-oksazolilas		1580	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1555	2-tiazolilas		1581	CONHCH ₂ CONHEt	
1556	2-benzimidazolilas		1582	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1557	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1583	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
1558	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1584	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
1559	CONHCH ₂ CONHMe		1585	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
1560	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		1586	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
1561	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		1587	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
1562	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		1588	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
1563	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		1589	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
1564	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1590	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
1565	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1591	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
1566	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1592	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
1567	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1593	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
1568	CONH-CH(Ph) ₂		1594	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
1569	CO-L-prolin-NHMe		1595	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1570	CONHCH ₂ CO(N- piperazinilas)		1596	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]- CO ₂ Me	

18

1571	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1597	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1572	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1598	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1599	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1607	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1600	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1608	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1601	CO ₂ H		1609	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1602	CONHBn		1610	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1603	CONH-2-piridilas		1611	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1604	CONH-Ph		1612	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1605	CONH-3-piridilas		1613	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1606	CONH-4-piridilas		1614	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂			CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

14. lentelė

Laktamas:



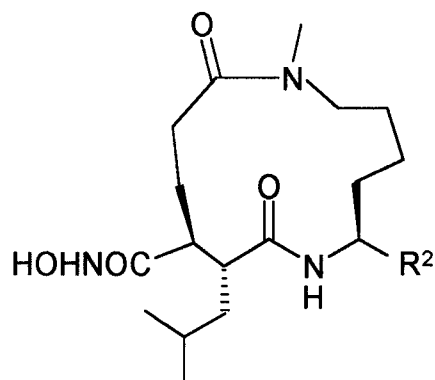
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1625	CO ₂ Me		1642	CONH-ciklopentilas	
1626	CO ₂ Et		1643	CONH ₂	
1627	CO ₂ iPr		1644	CONHiPr	
1628	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1645	CONH-tret-butilas	
1629	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1646	CONMe ₂	
1630	CO ₂ -tBu		1647	CONEt ₂	
1631	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1648	CONH-3-indazolilas	
1632	CH ₂ OH		1649	CONH-adamantilas	
1633	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1650	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1634	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1651	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1635	CHOBN		1652	CONHSO ₂ NH ₂	
1637	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1653	CONHSO ₂ CH ₃	
1638	CO(N-morfolinilas)		1654	CONHSO ₂ Ph	
1639	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1655	CONHSO ₂ Bn	
1640	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1656	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1641	CONH-ciklpropilas		1657	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1658	CONH-ciklobutilas		1686	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1659	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1687	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1547	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1688	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

1661	CONH-cikloheksilas		1689	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
1662	CONH-2-imidazolilas		1690	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1663	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1691	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1664	CH ₂ SO ₂ NHPh		1692	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1665	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1693	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1666	2-imidazolilas		1694	CONHMe	
1667	2-oksazolilas		1695	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1668	2-tiazolilas		1696	CONHCH ₂ CONHEt	
1669	2-benzimidazolilas		1697	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1670	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1698	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1671	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1699	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1672	CONHCH ₂ CONHMe		1700	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1673	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		1701	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1674	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1702	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1675	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1703	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
1676	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1704	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1677	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1705	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
1678	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1706	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1679	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1707	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1680	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1708	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1681	CONH-CH(Ph) ₂		1709	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	

1682	CO-L-prolin-NHMe		1710	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1683	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1711	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	
1684	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1712	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1685	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1713	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1714	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1722	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1715	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1723	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1716	CO ₂ H		1724	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4,-dimetoksifenilas)	
1717	CONHBn		1725	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1718	CONH-2-piridilas		1726	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1719	CONH-Ph		1727	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1720	CONH-3-piridilas		1728	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1721	CONH-4-piridilas		1729	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1722	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1730	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

16. lentelė

Laktamas:



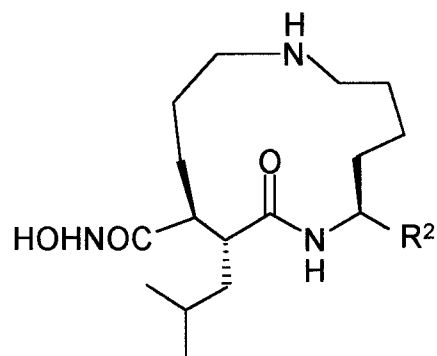
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1740	CO ₂ Me		1758	CONH-ciklopentilas	
1741	CO ₂ Et		1759	CONH ₂	
1742	CO ₂ iPr		1760	CONHiPr	
1743	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1761	CONH-tret-butilas	
1744	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1762	CONMe ₂	
1745	CO ₂ -tBu		1763	CONEt ₂	
1746	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1764	CONH-3-indazolilas	
1747	CH ₂ OH		1765	CONH-adamantilas	
1748	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1766	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1749	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1767	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1750	CHOBN		1768	CONHSO ₂ NH ₂	
1751	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1769	CONHSO ₂ CH ₃	
1752	CO(N-morfolinilas)		1770	CONHSO ₂ Ph	
1753	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1771	CONHSO ₂ Bn	
1754	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1772	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1755	CONH-ciklopropilas		1773	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1756	CONH-ciklobutilas		1774	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1757	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1775	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1776	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1804	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
1777	CONH-cikloheksilas		1805	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

1778	CONH-2-imidazolilas		1806	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
1779	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1807	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
1780	CH ₂ SO ₂ NHPh		1808	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
1781	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1809	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
1782	2-imidazolilas		1810	CONHMe	
1783	2-oksazolilas		1811	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1784	2-tiazolilas		1812	CONHCH ₂ CONHET	
1785	2-benzimidazolilas		1813	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1786	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1814	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
1787	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1815	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
1788	CONHCH ₂ CONHMe		1816	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
1789	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		1817	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
1790	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		1818	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
1791	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		1819	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
1792	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		1820	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
1793	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1821	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
1794	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		1822	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
1795	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1823	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
1796	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		1824	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
1797	CONH-CH(Ph) ₂		1825	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
1798	CO-L-prolin-NHMe		1826	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1799	CONHCH ₂ CO(N-piperazinilas)		1827	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CO ₂ Me	

1800	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1828	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1801	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1829	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1802	CONHCH ₂ CO-N-morfolinas		1830	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1803	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		1831	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1832	CO ₂ H		1838	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1833	CONHBn		1839	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinas)	
1834	CONH-2-piridilas		1840	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinas)	
1835	CONH-Ph		1841	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1836	CONH-3-piridilas		1842	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1837	CONH-4-piridilas		1843	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
1838	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		1844	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

17 lentelė

Ciklinis aminos:



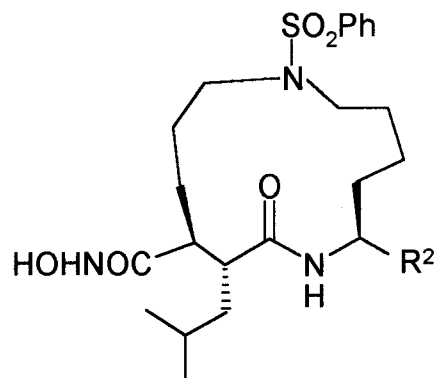
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1860	CO ₂ Me		1878	CONH-ciklopentilas	
1861	CO ₂ Et		1879	CONH ₂	
1862	CO ₂ iPr		1880	CONHiPr	
1863	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1881	CONH-tret-butilas	
1864	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1882	CONMe ₂	
1865	CO ₂ -tBu		1883	CONEt ₂	
1866	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1884	CONH-3-indazolilas	
1867	CH ₂ OH		1885	CONH-adamantilas	
1868	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1886	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1869	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		1887	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1870	CHOBn		1888	CONHSO ₂ NH ₂	
1871	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		1889	CONHSO ₂ CH ₃	
1872	CO(N-morfolinilas)		1890	CONHSO ₂ Ph	
1873	CO(N-Me-N-piperazinilas)		1891	CONHSO ₂ Bn	
1874	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		1892	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1875	CONH-ciklpropilas		1893	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1876	CONH-ciklobutilas		1894	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
1877	CONHSO ₂ -p-F-Ph		1895	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
1896	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		1924	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
1897	CONH-cikloheksilas		1925	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

1898	CONH-2-imidazolilas		1926	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
1899	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		1927	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
1900	CH ₂ SO ₂ NHPh		1928	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
1901	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		1929	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
1902	2-imidazolilas		1930	CONHMe	471,4
1903	2-oksazolilas		1931	CONHCH ₂ CONMe ₂	
1904	2-tiazolilas		1932	CONHCH ₂ CONH ₂ Et	
1905	2-benzimidazolilas		1933	CONHCH ₂ CONEt ₂	
1906	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		1934	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
1907	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		1935	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
1908	CONHCH ₂ CONHMe		1936	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
1909	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		1937	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
1910	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		1938	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
1911	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		1939	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
1912	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		1940	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
1913	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1941	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
1914	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		1942	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
1915	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1943	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
1916	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		1944	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
1917	CONH-CH(Ph) ₂		1945	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
1918	CO-L-prolin-NHMe		1946	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
1919	CONHCH ₂ CO(N- piperazinilas)		1947	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]- CO ₂ Me	

1920	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		1948	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
1921	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		1949	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
1922	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		1950	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
1923	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksimorfolinilas)]		1951	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
1952	CO ₂ H		1958	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
1953	CONHBn		1959	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
1954	CONH-2-piridilas		1960	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
1955	CONH-Ph		1961	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
1956	CONH-3-piridilas		1962	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
1957	CONH-4-piridilas		1963	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂			CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

18 lentelė

Ciklinis sulfonamidas:

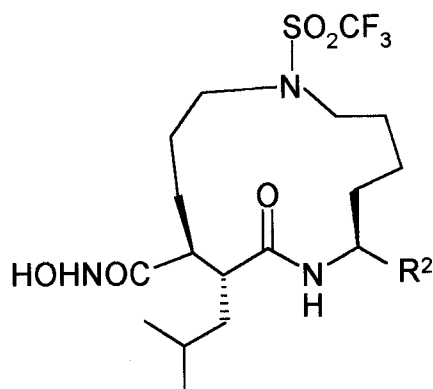


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
1975	CO ₂ Me		1992	CONH-ciklopentilas	
1976	CO ₂ Et		1993	CONH ₂	
1977	CO ₂ iPr		1994	CONHiPr	
1978	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		1995	CONH-tret-butilas	
1979	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		1996	CONMe ₂	
1980	CO ₂ -tBu		1997	CONEt ₂	
1981	CO ₂ CH ₂ CONHMe		1998	CONH-3-indazolilas	
1982	CH ₂ OH		1999	CONH-adamantilas	
1983	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2000	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
1984	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2001	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
1985	CHOBn		2002	CONHSO ₂ NH ₂	
1986	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2003	CONHSO ₂ CH ₃	
1987	CO(N-morfolinilas)		2004	CONHSO ₂ Ph	
1988	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2005	CONHSO ₂ Bn	
1989	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2006	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
1990	CONH-ciklpropilas		2007	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
1991	CONH-ciklobutilas		2008	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2009	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2031	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2010	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2032	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2011	CONH-cikloheksilas		2033	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

2012	CONH-2-imidazolilas		2034	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
2013	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2035	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
2014	CH ₂ SO ₂ NHPh		2036	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
2015	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2037	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
2016	2-imidazolilas		2038	CONHMe	511,3
2017	2-oksazolilas		2039	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2018	2-tiazolilas		2040	CONHCH ₂ CONHEt	
2019	2-benzimidazolilas		2041	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2020	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2042	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
2021	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2043	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
2022	CONHCH ₂ CONHMe		2044	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
2023	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		2045	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
2024	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		2046	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
2025	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		2047	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
2026	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		2048	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
2027	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2049	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
2028	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2050	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
2029	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2051	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
2030	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2052	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	

19 lentelė

Ciklinis sulfonamidas:

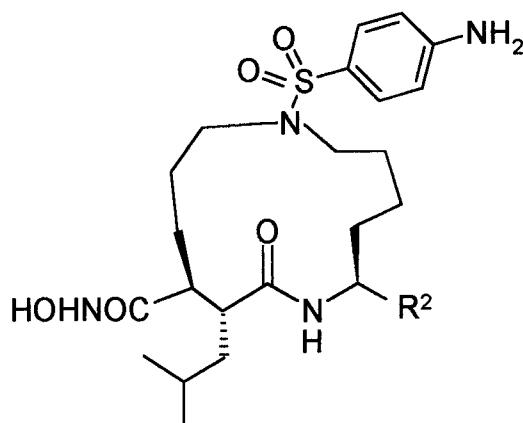


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2072	CO ₂ Me		2089	CONH-ciklopentilas	
2073	CO ₂ Et		2090	CONH ₂	
2074	CO ₂ iPr		2091	CONHiPr	
2075	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2092	CONH-tret-butilas	
2076	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2093	CONMe ₂	
2077	CO ₂ -tBu		2094	CONEt ₂	
2078	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2095	CONH-3-indazolilas	
2079	CH ₂ OH		2096	CONH-adamantilas	
2080	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2097	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2081	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2098	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2082	CHOBn		2099	CONHSO ₂ NH ₂	
2083	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2100	CONHSO ₂ CH ₃	
2084	CO(N-morfolinilas)		2101	CONHSO ₂ Ph	
2085	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2102	CONHSO ₂ Bn	
2086	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2103	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2087	CONH-ciklpropilas		2104	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2088	CONH-ciklobutilas		2105	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2106	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2128	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂] ₂ CO-NHMe	
2107	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2129	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2108	CONH-cikloheksilas		2130	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

2109	CONH-2-imidazolilas		2131	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
2110	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2132	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
2111	CH ₂ SO ₂ NHPh		2133	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
2112	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2134	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
2113	2-imidazolilas		2135	CONHMe	503,3
2114	2-oksazolilas		2136	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2115	2-tiazolilas		2137	CONHCH ₂ CONHt	
2116	2-benzimidazolilas		2138	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2117	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2139	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
2118	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2140	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
2119	CONHCH ₂ CONHMe		2141	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
2120	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		2142	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
2121	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		2143	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
2122	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		2144	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
2123	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		2145	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
2124	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2146	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
2125	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2147	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
2126	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2148	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
2127	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2149	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	

20 lentelė

Ciklinis sulfonamidas:

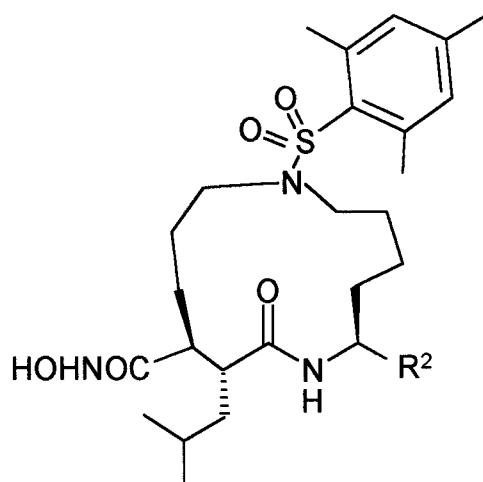


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2164	CO ₂ Me		2180	CONH-ciklopentilas	
2165	CO ₂ Et		2181	CONH ₂	
2166	CO ₂ iPr		2182	CONHiPr	
2167	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2183	CONH-tret-butilas	
2168	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2184	CONMe ₂	
2169	CO ₂ -tBu		2185	CONEt ₂	
2170	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2186	CONH-3-indazolilas	
2171	CH ₂ OH		2187	CONH-adamantilas	
2172	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2188	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2173	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2189	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2174	CHOBn		2190	CONHSO ₂ NH ₂	
2175	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2191	CONHSO ₂ CH ₃	
2176	CO(N-morfolinilas)		2192	CONHSO ₂ Ph	
2177	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2193	CONHSO ₂ Bn	
2178	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2194	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2179	CONH-ciklpropilas		2195	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2196	CONH-ciklobutilas		2219	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2197	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2220	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2198	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2221	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2199	CONH-cikloheksilas		2222	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

2200	CONH-2-imidazolilas		2223	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
2201	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2224	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
2202	CH ₂ SO ₂ NHPh		2225	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
2203	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2226	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
2204	2-imidazolilas		2227	CONHMe	526,3
2205	2-oksazolilas		2228	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2206	2-tiazolilas		2229	CONHCH ₂ CONHMe	
2207	2-benzimidazolilas		2230	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2208	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2231	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
2209	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2232	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
2210	CONHCH ₂ CONHMe		2233	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
2211	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		2234	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
2212	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		2235	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
2213	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		2236	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CONHMe	
2214	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		2237	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
2215	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2238	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
2216	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2239	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
2217	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2240	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
2218	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2241	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	

21 lentelė

Ciklinis sulfonamidas:



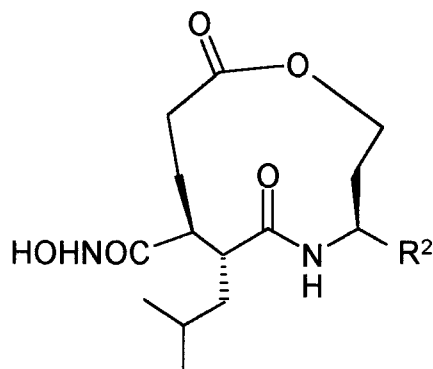
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2260	CO ₂ Me		2276	CONH-ciklopentilas	
2261	CO ₂ Et		2277	CONH ₂	
2262	CO ₂ iPr		2278	CONHiPr	
2263	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2279	CONH-tret-butilas	
2264	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2280	CONMe ₂	
2265	CO ₂ -tBu		2281	CONEt ₂	
2266	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2282	CONH-3-indazolilas	
2267	CH ₂ OH		2283	CONH-adamantilas	
2268	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2284	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2269	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2285	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2270	CHOBn		2286	CONHSO ₂ NH ₂	
2271	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2287	CONHSO ₂ CH ₃	
2272	CO(N-morfolinilas)		2288	CONHSO ₂ Ph	
2273	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2289	CONHSO ₂ Bn	
2274	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2290	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2275	CONH-ciklpropilas		2291	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2292	CONH-ciklobutilas		2315	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2293	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2316	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2294	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2317	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

235

2295	CONH-cikloheksilas		2318	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
2296	CONH-2-imidazolilas		2319	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
2297	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2320	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
2298	CH ₂ SO ₂ NHPh		2321	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
2299	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2322	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
2300	2-imidazolilas		2323	CONHMe	553,5
2301	2-oksazolilas		2324	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2302	2-tiazolilas		2325	CONHCH ₂ CONHEt	
2303	2-benzimidazolilas		2326	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2304	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2327	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
2305	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2328	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
2306	CONHCH ₂ CONHMe		2329	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
2307	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		2330	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
2308	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		2331	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
2309	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		2332	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
2310	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		2333	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
2311	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2334	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
2312	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2335	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
2313	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2336	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
2314	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2337	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	

22 lentelė

Laktonas:

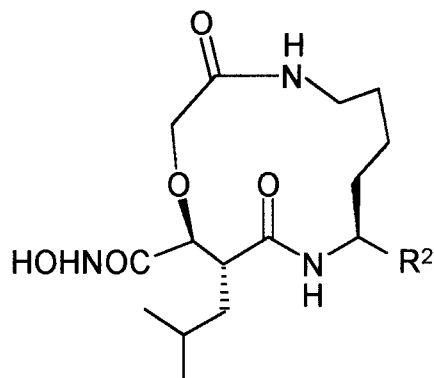


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2350	CO ₂ Me		2368	CONH-ciklopentilas	
2351	CO ₂ Et		2369	CONH ₂	
2352	CO ₂ iPr		2370	CONHiPr	
2353	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2371	CONH-tret-butilas	
2354	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2372	CONMe ₂	
2355	CO ₂ -tBu		2373	CONEt ₂	
2356	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2374	CONH-3-indazolilas	
2357	CH ₂ OH		2375	CONH-adamantilas	
2358	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2376	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2359	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2377	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2360	CHOBn		2378	CONHSO ₂ NH ₂	
2361	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2379	CONHSO ₂ CH ₃	
2362	CO(N-morfolinilas)		2380	CONHSO ₂ Ph	
2363	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2381	CONHSO ₂ Bn	
2364	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2383	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2365	CONH-ciklpropilas		2383	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2366	CONH-ciklobutilas		2384	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2367	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2385	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2386	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2407	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2387	CONH-cikloheksilas		2408	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ ME	
2388	CONH-2-imidazolilas		2409	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	

2389	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$		2410	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2390	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHPh}$		2411	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2391	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-[4-NH}_2\text{Ph]}$		2412	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2392	2-imidazolilas		2413	CONHMe	372,3
2393	2-oksazolilas		2414	$\text{CONHCH}_2\text{CONMe}_2$	
2394	2-tiazolilas		2415	$\text{CONHCH}_2\text{CONHEt}$	
2395	2-benzimidazolilas		2416	$\text{CONHCH}_2\text{CONEt}_2$	
2396	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		2417	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopropilas}$	
2397	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		2418	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklobutilas}$	
2398	$\text{CONHCH}_2\text{CONHMe}$		2419	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopentilas}$	
2399	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		2420	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-cikloheksilas}$	
2400	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		2421	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-tret-butilas}$	
2401	$\text{CONH-S-CH}(2\text{-propil})\text{CONHMe}$		2422	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CO-NHMe}$	
2402	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{CONHMe}$		2423	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{-p-MeOPh})\text{CONHMe}$	
2403	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		2424	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO-NHMe}$	
2404	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		2425	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CONHMe}$	
2405	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		2426	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CO-NHMe}$	
2406	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		2427	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3\text{CO-NHMe}$	

23 lentelė

Laktamas:

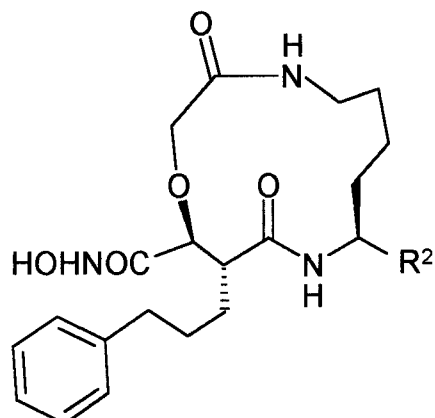


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2440	CO ₂ Me		2458	CONH-ciklopentilas	
2441	CO ₂ Et		2459	CONH ₂	
2442	CO ₂ iPr		2460	CONHiPr	
2443	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2461	CONH-tret-butilas	
2444	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2462	CONMe ₂	
2445	CO ₂ -tBu		2463	CONEt ₂	
2446	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2464	CONH-3-indazolilas	
2447	CH ₂ OH		2465	CONH-adamantilas	
2448	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2466	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2449	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2467	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2450	CHOBn		2468	CONHSO ₂ NH ₂	
2451	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2469	CONHSO ₂ CH ₃	
2452	CO(N-morfolinilas)		2470	CONHSO ₂ Ph	
2453	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2471	CONHSO ₂ Bn	
2454	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2473	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2455	CONH-ciklpropilas		2473	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2456	CONH-ciklobutilas		2474	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2457	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2475	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2476	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2497	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	

2477	CONH-cikloheksilas		2498	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
2478	CONH-2-imidazolilas		2499	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
2479	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2500	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
2480	CH ₂ SO ₂ NHPh		2501	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
2481	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2502	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
2482	2-imidazolilas		2503	CONHCH ₂ CONHMe	
2483	2-oksazolilas		2504	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2484	2-tiazolilas		2505	CONHCH ₂ CONHEt	
2485	2-benzimidazolilas		2506	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2486	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2507	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
2487	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2508	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
2488	CONHCH ₂ CONHMe		2509	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
2489	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		2510	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
2490	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		2511	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
2491	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		2512	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
2492	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		2513	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
2493	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2514	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
2494	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2515	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
2495	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2516	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
2496	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2517	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
			2518	CONHMe	387,3
			2519	CONHPh	449,3

24 lentelė

Laktamas:

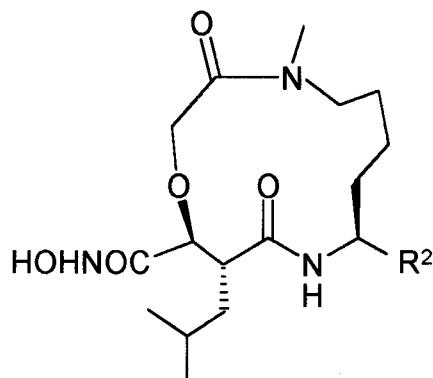


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2530	CO ₂ Me		2547	CONH-ciklopentilas	
2531	CO ₂ Et		2548	CONH ₂	
2532	CO ₂ iPr		2549	CONHiPr	
2533	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2550	CONH-tret-butilas	
2534	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2551	CONMe ₂	
2535	CO ₂ -tBu		2552	CONEt ₂	
2536	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2553	CONH-3-indazolilas	
2537	CH ₂ OH		2554	CONH-adamantilas	
2538	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2555	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2539	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2556	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2540	CHOBn		2557	CONHSO ₂ NH ₂	
2541	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2558	CONHSO ₂ CH ₃	
2542	CO(N-morfolinilas)		2559	CONHSO ₂ Ph	
2543	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2560	CONHSO ₂ Bn	
2544	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2561	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2545	CONH-ciklpropilas		2562	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2546	CONH-ciklobutilas		2563	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2567	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2586	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2565	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2587	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2566	CONH-cikloheksilas		2588	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

2567	CONH-2-imidazolilas		2589	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
2568	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2590	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
2569	CH ₂ SO ₂ NHPh		2591	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
2570	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2592	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
2571	2-imidazolilas		2593	CONHCH ₂ CONHMe	
2572	2-oksazolilas		2594	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2573	2-tiazolilas		2595	CONHCH ₂ CONHEt	
2574	2-benzimidazolilas		2596	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2575	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2597	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
2576	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2598	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
2577	CONHCH ₂ CONHMe		2599	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
2578	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		2600	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
2579	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		2601	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
2580	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		2602	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
2581	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		2603	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
2582	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2604	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
2583	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		2605	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
2584	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2606	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
2585	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		2607	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	

25. lentelė

Laktamas:

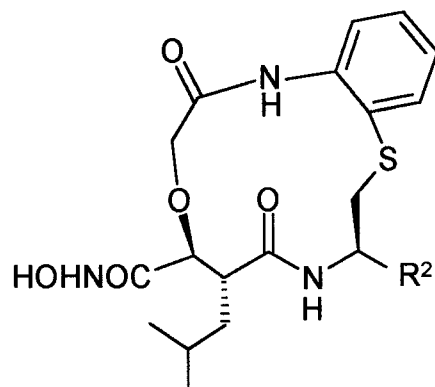


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2630	CO ₂ Me		2647	CONH-ciklopentilas	
2631	CO ₂ Et		2648	CONH ₂	
2632	CO ₂ iPr		2649	CONHiPr	
2633	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2650	CONH-tret-butilas	
2634	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2651	CONMe ₂	
2635	CO ₂ -tBu		2652	CONEt ₂	
2636	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2653	CONH-3-indazolilas	
2637	CH ₂ OH		2654	CONH-adamantilas	
2638	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2655	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2639	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2656	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2640	CHOBn		2657	CONHSO ₂ NH ₂	
2641	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2658	CONHSO ₂ CH ₃	
2642	CO(N-morfolinilas)		2659	CONHSO ₂ Ph	
2643	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2660	CONHSO ₂ Bn	
2644	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2661	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2645	CONH-ciklpropilas		2662	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2646	CONH-ciklobutilas		2663	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2667	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2686	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
2665	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2687	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2666	CONH-cikloheksilas		2688	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
2667	CONH-2-imidazolilas		2689	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	

2668	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$		2690	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2669	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHPh}$		2691	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2670	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-[4-NH}_2\text{Ph]}$		2692	$\text{CONH-S-CH}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]\text{CO-NHMe}$	
2671	2-imidazolilas		2693	$\text{CONHCH}_2\text{CONHMe}$	
2672	2-oksazolilas		2694	$\text{CONHCH}_2\text{CONMe}_2$	
2673	2-tiazolilas		2695	$\text{CONHCH}_2\text{CONHEt}$	
2674	2-benzimidazolilas		2696	$\text{CONHCH}_2\text{CONEt}_2$	
2675	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		2697	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopropilas}$	
2676	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		2698	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklobutilas}$	
2677	$\text{CONHCH}_2\text{CONHMe}$		2699	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-ciklopentilas}$	
2678	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		2700	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-cikloheksilas}$	
2679	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_3)\text{CONHMe}$		2701	$\text{CONHCH}_2\text{CONH-tret-butilas}$	
2680	$\text{CONH-S-CH}(2\text{-propil})\text{CONHMe}$		2702	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CO-NHMe}$	
2681	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{CONHMe}$		2703	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{-p-MeOPh})\text{CONHMe}$	
2682	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		2704	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO-NHMe}$	
2683	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CONHMe}$		2705	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CONHMe}$	
2684	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		2706	$\text{CONH-S-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CO-NHMe}$	
2685	$\text{CONH-R-CH}(\text{CH}_2\text{O-t-Bu})\text{CONHMe}$		2707	$\text{CONH-S-(CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)\text{CO-NHMe}$	
			2708	CONHMe	401,6

26 lentelė

Laktamas:

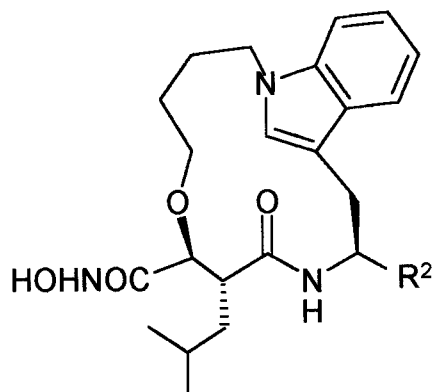


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2730	CO ₂ Me		2747	CONH-ciklopentilas	
2731	CO ₂ Et		2748	CONH ₂	
2732	CO ₂ iPr		2749	CONHiPr	
2733	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2750	CONH-tret-butilas	
2734	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2751	CONMe ₂	
2735	CO ₂ -tBu		2752	CONEt ₂	
2736	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2753	CONH-3-indazolilas	
2737	CH ₂ OH		2754	CONH-adamantilas	
2738	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2755	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2739	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2756	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2740	CHOBn		2757	CONHSO ₂ NH ₂	
2741	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2758	CONHSO ₂ CH ₃	
2742	CO(N-morfolinilas)		2759	CONHSO ₂ Ph	
2743	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2760	CONHSO ₂ Bn	
2744	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2761	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2745	CONH-ciklpropilas		2762	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2746	CONH-ciklobutilas		2763	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2767	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2786	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2765	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2787	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2766	CONH-cikloheksilas		2789	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

2767	CONH-2-imidazolilas		2790	CONH-R-CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]-CONHMe	
2768	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		2791	CONH-S-CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO-NHMe	
2769	CH ₂ SO ₂ NHPh		2792	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO-NHMe	
2770	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		2793	CONH-S-CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO-NHMe	
2771	2-imidazolilas		2794	CONHCH ₂ CONHMe	
2772	2-oksazolilas		2795	CONHCH ₂ CONMe ₂	
2773	2-tiazolilas		2796	CONHCH ₂ CONHEt	
2774	2-benzimidazolilas		2797	CONHCH ₂ CONEt ₂	
2775	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		2798	CONHCH ₂ CONH-ciklopropilas	
2776	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		2799	CONHCH ₂ CONH-ciklobutilas	
2777	CONHCH ₂ CONHMe		2800	CONHCH ₂ CONH-ciklopentilas	
2778	CONH-S-CH(CH ₃)CONHMe		2801	CONHCH ₂ CONH-cikloheksilas	
2779	CONH-R-CH(CH ₃)CONHMe		2802	CONHCH ₂ CONH-tret-butilas	
2780	CONH-S-CH(2-propil)CONHMe		2803	CONH-S-CH(CH ₂ Ph)CO-NHMe	
2781	CONH-S-CH(CH ₂ SH)CONHMe		2804	CONH-S-CH(CH ₂ -p-MeOPh)CONHMe	
2782	CONH-S-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2805	CONHCH ₂ CH ₂ CO-NHMe	
2783	CONH-R-CH(CH ₂ OH)CONHMe		2806	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHMe	
2784	CONH-S-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2807	CONH-S-CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO-NHMe	
2785	CONH-R-CH(CH ₂ O-t-Bu)CONHMe		2808	CONH-S-(CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO-NHMe	
			2809	CONHMe	475

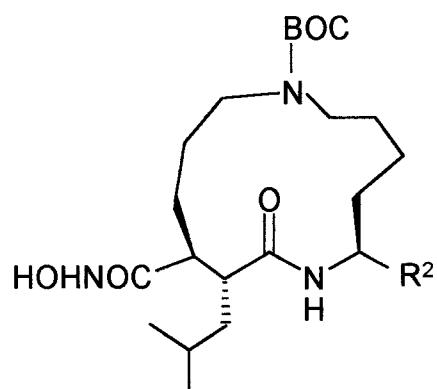
27 lentelė

Laktamas:

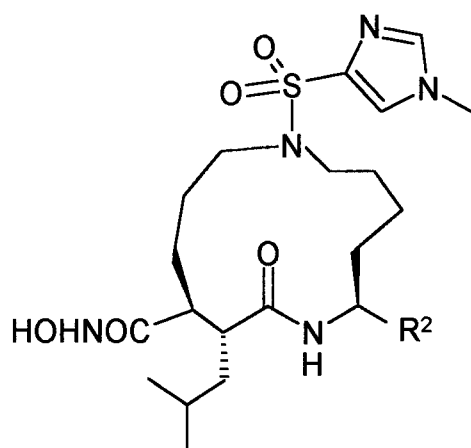


Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2820	CO ₂ Me		2837	CONH-ciklopentilas	
2821	CO ₂ Et		2838	CONH ₂	
2822	CO ₂ iPr		2839	CONHiPr	
2823	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		2840	CONH-tret-butilas	
2824	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		2841	CONMe ₂	
2825	CO ₂ -tBu		2842	CONEt ₂	
2826	CO ₂ CH ₂ CONHMe		2843	CONH-3-indazolilas	
2827	CH ₂ OH		2844	CONH-adamantilas	
2828	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		2845	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
2829	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		2846	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
2830	CHOBn		2847	CONHSO ₂ NH ₂	
2831	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		2848	CONHSO ₂ CH ₃	
2832	CO(N-morfolinilas)		2849	CONHSO ₂ Ph	
2833	CO(N-Me-N-piperazinilas)		2850	CONHSO ₂ Bn	
2834	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		2851	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
2835	CONH-ciklpropilas		2852	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
2836	CONH-ciklobutilas		2853	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
2837	CONHSO ₂ -p-F-Ph		2876	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
2855	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		2877	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
2856	CONH-cikloheksilas		2878	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	

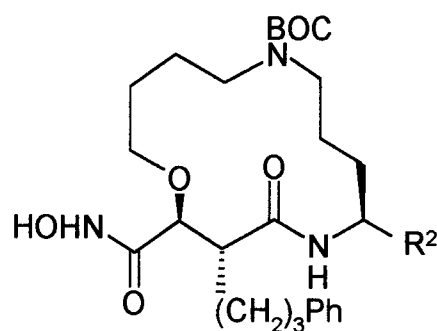
2857	CONH-2-imidazolilas		2879	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
2858	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃				
2859	CH ₂ SO ₂ NHPh				
2860	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]				
2861	2-imidazolilas				
2862	2-oksazolilas				
2863	2-tiazolilas				
2864	2-benzimidazolilas				
2865	CONH-R-CH(CH ₃)Ph				
2866	CONH-S-CH(CH ₃)Ph				
2867	CONHCH ₂ CONHMe				
2868	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe				
2869	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe				
2870	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe				
2871	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe				
2872	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe				
2873	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe				
2874	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe				
2875	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe				

28 lentelė

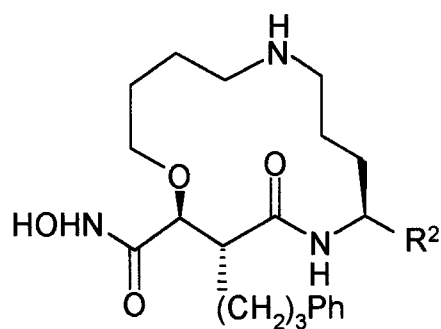
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2880	CONHMe	471,5			

29 lentelė

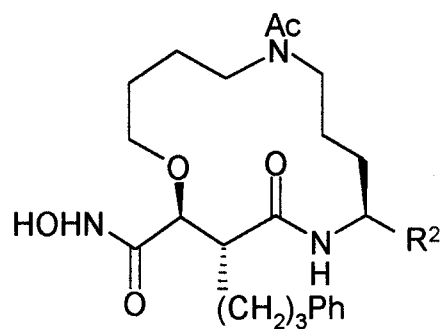
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2890	CONHMe	515,4			

30 lentelė

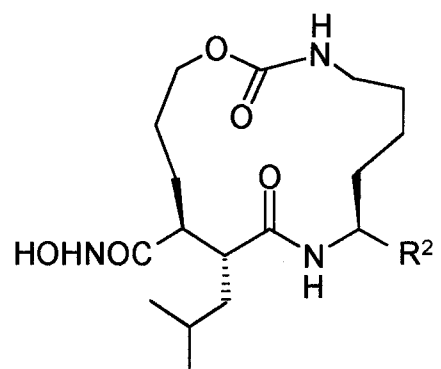
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2900	CONHMe	549,3			

31 lentelė

Pav.	R ² (Cl-MS)	ms	Pav.	R ² (Cl-MS)	ms
2910	CONHMe	449,4			

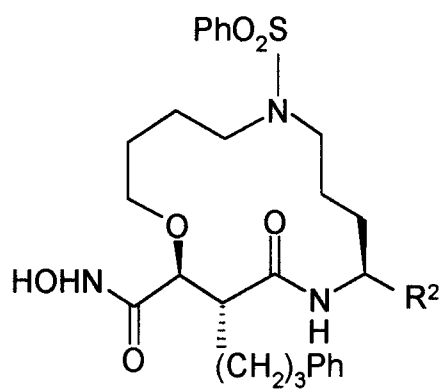
32 lentelė

Pav.	R ² (Cl-MS)	ms	Pav.	R ² (Cl-MS)	ms
2920	CONHMe	491,4			

33 lentelė

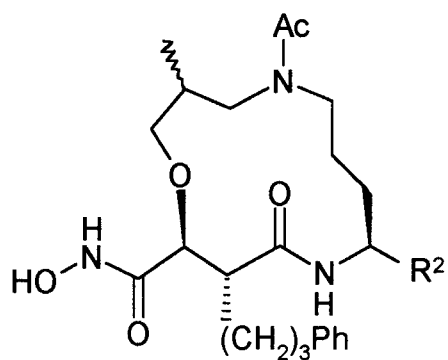
Pav.	R ² (Cl-MS)	ms	Pav.	R ² (Cl-MS)	ms
2930	CONHCH ₂ CON-morfolinas	527,6	2931	CONHCH ₂ CO[N-hidroksipiperidinas]	541,7

34 lentelė



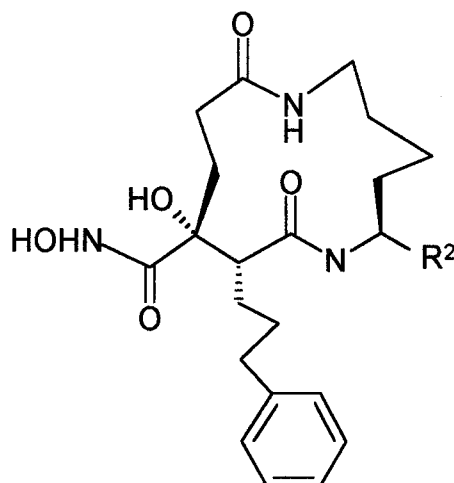
Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2940	CONHMe	589,4			

35 lentelė



Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
2950	CONHMe	491,2			

36. lentelė



Pav.	R ² (CI-MS)	ms	Pav.	R ² (CI-MS)	ms
4000	CO ₂ Me		4054	CONH-ciklopentilas	
4001	CO ₂ Et		4055	CONH ₂	
4002	CO ₂ iPr		4056	CONHiPr	
4003	CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe		4057	CONH-tret-butilas	
4004	CO ₂ (CH ₂) ₂ Ph		4058	CONMe ₂	
4005	CO ₂ -tBu		4059	CONEt ₂	
4006	CO ₂ CH ₂ CONHMe		4060	CONH-3-indazolilas	
4007	CH ₂ OH		4061	CONH-adamantilas	
4008	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		4062	CONHCH ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	
4009	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		4063	CONH(CH ₂) ₃ -1-imidazolilas	
4010	CHOBn		4064	CONHSO ₂ NH ₂	
4011	CONH(CH ₂) ₂ -2-piridilas		4065	CONHSO ₂ CH ₃	
4012	CO(N-morfolinilas)		4066	CONHSO ₂ Ph	
4013	CO(N-Me-N-piperazinilas)		4067	CONHSO ₂ Bn	
4014	CONH(CH ₂) ₂ -(N-Me-N-piperazinilas)		4068	CONHSO ₂ -N-Me-imidazolilas	
4015	CONH-ciklpropilas		4069	CONHSO ₂ -p-NH ₂ Ph	
4016	CONH-ciklobutilas		4070	CONHSO ₂ -p-MeOPh	
4017	CONHSO ₂ -p-F-Ph		4071	CONH-S-CH-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]CO-NHMe	
4018	CONH(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me		4072	CONH(CH ₂) ₄ NH-SO ₂ Me	
4019	CONH-cikloheksilas		4073	CONH(CH ₂) ₆ NH-SO ₂ Me	
4020	CONH-2-imidazolilas		4074	CONH-R-	

4020	CONH-2-imidazolilas		4074	CONH-R- CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]- CONHMe	
4021	CH ₂ SO ₂ NHCH ₃		4075	CONH-S- CH[(CH ₂) ₄ NH ₂]CO- NHMe	
4022	CH ₂ SO ₂ NHPh		4076	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO- NHMe	
4023	CH ₂ SO ₂ NH-[4-NH ₂ Ph]		4077	CONH-S- CH[(CH ₂) ₂ NH ₂]CO- NHMe	
4024	2-imidazolilas		4078	CONHMe	
4025	2-oksazolilas		4079	CONHCH ₂ CONMe ₂	
4026	2-tiazolilas		4080	CONHCH ₂ CONHEt	
4027	2-benzimidazolilas		4081	CONHCH ₂ CONEt ₂	
4028	CONH-R-CH(CH ₃)Ph		4082	CONHCH ₂ CONH- ciklopropilas	
4029	CONH-S-CH(CH ₃)Ph		4083	CONHCH ₂ CONH- ciklobutilas	
4031	CONHCH ₂ CONHMe		4084	CONHCH ₂ CONH- ciklopentilas	
4032	CONH-S- CH(CH ₃)CONHMe		4085	CONHCH ₂ CONH- cikloheksilas	
4033	CONH-R- CH(CH ₃)CONHMe		4086	CONHCH ₂ CONH- tret-butilas	
4034	CONH-S-CH(2- propil)CONHMe		4087	CONH-S- CH(CH ₂ Ph)CO- NHMe	
4035	CONH-S- CH(CH ₂ SH)CONHMe		4088	CONH-S-CH(CH ₂ -p- MeOPh)CONHMe	
4036	CONH-S- CH(CH ₂ OH)CONHMe		4089	CONHCH ₂ CH ₂ CO- NHMe	
4037	CONH-R- CH(CH ₂ OH)CONHMe		4090	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CONHMe	
4038	CONH-S-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		4091	CONH-S- CH(CH ₂ CH ₂ OH)CO- NHMe	
4039	CONH-R-CH(CH ₂ O- t-Bu)CONHMe		4092	CONH-S- (CH(CH ₂) ₃ CH ₃)CO- NHMe	
4040	CONH-CH(Ph) ₂		4093	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	
4041	CO-L-prolin-NHMe		4094	CONH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
4042	CONHCH ₂ CO(N- piperazinilas)		4095	CONH-S- CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]- CO ₂ Me	

4043	CONHCH ₂ CO(N-metil-N-piperazinilas)		4096	CONH-S-CH[(CH ₂) ₃ NHBOC]-CONHMe	
4044	CONHCH ₂ CO(N-acetil-N-piperazinilas)		4097	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₃ NH ₂]CO ₂ Me	
4045	CONHCH ₂ CO-N-morfolinilas		4098	CONH-S-CH-[(CH ₂) ₄ NH ₂]CONH ₂	
4046	CONHCH ₂ CO-[N-(4-hidroksipiperidinilas)]		4099	CONH(CH ₂) ₂ Ph	
4047	CO ₂ H		4100	CONH(CH ₂) ₂ -(3,4-dimetoksifenilas)	
4048	CONHBn		4111	CONH(CH ₂) ₂ -(N-morfolinilas)	
4049	CONH-2-piridilas		4112	CONH(CH ₂) ₃ -(N-morfolinilas)	
4050	CONH-Ph		4113	CONHCH ₂ CONH-(2-piridilas)	
4051	CONH-3-piridilas		4114	CONHCH ₂ CONH-(3-piridilas)	
4052	CONH-4-piridilas		4115	CONHCH ₂ CONH-(4-piridilas)	
4053	CONH-CH ₂ CH(Ph) ₂		4116	CONH(CH ₂) ₂ (p-SO ₂ NH ₂ -Ph)	

NAUDINGUMAS

I formulės junginiai pasižymi metalproteinazės, agrekanazės ir TNF inhibitoriniu aktyvumu. Šio išradimo junginių MMP-3 inhibitorinis aktyvumas yra pademonstruotas, panaudojant MMP-3 aktyvumo testus, pavyzdžiui, panaudojant žemiau aprašytus testus MMP-3 aktyvumo inhibitoriams nustatyti. Šio išradimo junginiai yra bioprieinami *in vivo*; tai yra parodyta, pavyzdžiui, panaudojant žemiau aprašytą *ex vivo* testą. I formulės junginiai gali slopinti arba inhibuoti kremzlių degradaciją *in vivo*, ir tai yra parodyta, panaudojant žemiau aprašytą gyvuliukų ūmios kremzlių degradacijos modelį.

Šiame išradime pateikiami junginiai taip pat yra tinkami kaip standartai ir reagentai, nustatant potencialaus vaisto sugebėjimą inhibuoti MP. Jie gali būti pateikiami kaip komerciniai rinkiniai, į kuriuos įeina šio išradimo junginys.

Žinoma, kad metalproteinazės dalyvauja pagrindo membranų degradacijoje, kas leidžia infiltruoti vėžines ląsteles į cirkuliaciją, o po to ir įsiskverbti į kitus audinius, susidarant metastaziniams augliams (Stetler-Stevenson, *Cancer and Metastasis Reviews*, 9, 289-303, 1990). Šio išradimo junginiai gali tiktį invazinių auglių profilaktikai ir gydymui, inhibuojant tokį metastazių atsiradimą.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami osteopenijos, kurios tarpininku yra matricinė metalproteinazė, susijusios su kremzlių ir kaulų suirimu, atsirandančiais sergant osteoporoze, profilaktikai ir gydymui.

Junginiai, kurie inhibuoja TNF ir/arba agrekanazės, ir/arba MO produkciją arba veikimą yra potencialiai naudingi įvairių uždegiminių, infekcinių, imunologinių arba piktybinių susirgimų gydymui arba profilaktikai. Tokie susirgimai yra (bet jais neapsiribojama) uždegimas, karščiavimas, kardiovaskuliarių susirgimų pasekmės, hemoragija, koaguliacijos ir ūmios fazės atsakas, ūmi infekcija, sepsinis šokas, hemodinaminis šokas ir sepsio sindromas, poišeminis reperfuzinis pažeidimas, maliarija, Krono liga, mikobakterinė infekcija, meningitas, psoriazė, periodontitas, gingivitas, kongestinė širdies yda, fibrozės, kacheksija ir aneroksija, implantatų atmetimas, vėžys, ragenos opėjimas arba auglio įsiskverbimas dėl antrinių metastazių, autoimuninės ligos, uždegiminės odos ligos, išplitęs osteo- arba

reumatinis artritas, išsėtinė sklerozė, radiaciniai pažeidimai, ŽIV ir hiperoksinis alveolių pažeidimas.

Buvo parodyta, kad šio išradimo junginiai inhibuoja TNF produkciją lipopolisaccharidais stimuliuotose pelėse, pavyzdžiui, panaudojant TNF indukcijos testą pelėse ir žmonių kraujyje, kurie aprašyti žemiau.

Buvo parodyta, kad šio išradimo junginiai inhibuoja agrekanazę, kuris yra pagrindinis kremzlės ardantis fermentas; tai buvo nustatyta žemiau aprašytu agrekanazės testu.

Čia panaudotas pažymėjimas "μg" reiškia mikrogramus, "mg" - miligramus, "g" - gramus, "μl" - mikrolitrus, "ml" - mililitrus, "l" - litrus, "nM" - nanomolinę koncentraciją, "μM" - mikromolinę koncentraciją, "M" - molinę koncentraciją, o "nm" - nanometrus. "Sigma" reiškia St. Luis, MO Sigma-Aldrich korporaciją.

Junginys laikomas aktyviu tuo atveju, jei jo MMP-3 inhibavimo IC₅₀ arba K_i reikšmės yra mažesnės už 1 mM.

Agrekanazės fermento testas

Potencialiems agrekanazės inhibitoriams aptikti buvo sukurtas naujas fermentinis testas. Teste naudojama aktyvi agrekanazė, sukaupia terpėje iš stimuliuotų jaučio nosies kremzlių (BNC) arba panašių šaltinių, ir išgrynintas kremzlių agrekanmonomeras arba jo fragmentas kaip substratas.

Substrato koncentracija, agrekanazės kiekis, inkubavimo laikas ir produkto, paimto Westerno analizei, kiekis buvo optimizuojami šiam testui, kuris yra skirtas galimų agrekanazės inhibitorių skyrinėjimui. Agrekanazės gaminimasis generuojamas, panaudojant kremzlių gabaliukų stimuliavimą interleukinu-1 (IL-1), auglio nekrozės faktoriumi alfa (TNFα) arba kitokiu stimulatoriumi. Po stimuliavimo matricinės metalproteinazės (Mps) išskiriamos iš kremzlių neaktyvioje (zimogeno) formoje, nors matricos viduje yra aktyvus fermentas. Mes parodėme, kad po ekstraląstelinės agrekano matricos deplecijos aktyvios MMPs išsiskiria į kultūrinę terpę. (Tortorella, M. D. et al. *Trans. Ortho. Res. Soc.* 20, 341, 1995). Todėl, norint sukaupti BCN agrekanazę kultūrinėje terpėje, pirmiausia kremzlės atskiriamos nuo

endogeninio agrekano, stimuliuojant 500 ng/ml žmogaus rekombinantinio IL- β 6 dienas, kas 2 dienos keičiant terpę. Tada kremzlės stimuliuojamos dar 8 dienas, nekeičiant terpės, kad kultūrinėje terpėje susikauptų tirpi aktyvi agrekanazė. Norint sumažinti kitų matricinių metalproteinazių, išsiskiriančių į terpę agrekanazės stimuliavimo metu, kiekius, stimuliavimo metu buvo pridedama agentų, kurie inhibuoja MMP-2, -2, -3 ir -9 biosintezę. Tokia BCN kondicionuota terpė, turinti agrekanazės aktyvumą, buvo naudojama kaip agrekanazės šaltinis minėtame teste. Agrekanazės fermentinis aktyvumas nustatomas, kontroliuojant susidarymą agrekano fragmentų, gaunamų skylant išimtinai Glu373-Ala374 jungčiai agrekano baltymo viduryje, Westerno analizės metodu, panaudojant monokloninį antikūną BC-3 (Huges, C.E. et al., *Biochem. J.* 306:799-804, 1995). Šis antikūnas atpažįsta agrekano fragmentus su N-galu (374ARGSVIL..), kuriuos generuoja skaldymas agrekanaze. BC-3 antikūnas atpažįsta šį naująjį epitopą tik tada, kai jis yra N-gale, ir neatpažįsta, jei jis yra agrekano fragmentų arba agrekano baltymo viduryje. Kitos dėl IL-1 poveikio kremzlėse susidariusios proteazės neskaldo agrekano Glu373-Ala374 agrekanazės vietoje; taigi, detektuojami tik agrekanazės skaldymo produktai. Kinetiniai tyrimai, panaudojant šį testą, parodė, kad agrekanazės $K_m = 1,5 \pm 0,35 \mu M$.

Norint įvertinti agrekanazės inhibavimą, buvo gaminami junginių 10 mM pradiniai tirpalai DMSO, vandenyje arba kituose tirpikliuose ir praskiedžiami iki reikiamos koncentracijos vandeniui. Į 50 μl terpės, kurioje yra agrekanazės, ir 50 μl agrekanazės substrato (2 mg/ml tirpalas) pridedama vaisto tirpalo (50 μl) ir praskiedžiama iki 200 μl galutinio tūrio 0,2 M Tris, pH 7,6, kuriame yra 0,4 M NaCl ir 40 mM $CaCl_2$. Bandydas vykdomas 4 val. 37 °C temperatūroje, reakcija stabdoma 20 mM EDTA, ir analizuojami agrekanazės generuoti produktai. Kaip teigiama kontrolė imamas mėginys, kuriame buvo fermentas ir substratas be vaisto, o fermentas, inkubuotas be substrato, panaudotas fono nustatymui.

Kad BC-3 antikūnas atpažintų ARGSVIL epitopą ant pagrindinio baltymo, iš agrekano reikia pašalinti glikozaminoglikano šonines grandines. Todėl agrekano fragmentų, kurie generuojami, skaldant Glu373-Ala374 vietą,

nustatymui, proteoglikanai ir proteoglikano fragmentai fermentiškai deglikozilinami, inkubuojant su chondroitinaze ABC (0,1 vieneto/10 μ g GAG) 2 val 37 °C temperatūroje, po to su keratinaze (0,1 vieneto/10 μ g GAG) ir keratinaze II (0,002 vieneto/10 μ g GAG) 2 val. 37 °C temperatūroje buferyje, turinčiame 50 mM natrio acetato, 0,1 M Tris/HCl, pH 6,5. Po suskaldymo, agrekanas mėginiuose nusodinamas 5 tūriais acetono ir resuspenduojamas 30 μ l Tris-glicinas-SDS mėginių buferyje (Norvex), turinčiame 2,5 % β -merkaptoetanolio. Mėginiai supilstomi ir skirstomi SDS-PAGE būdu redukuojančiose sąlygose, panaudojant 4-12 % gradiento gelius, perkeliama į nitroceliuliozę ir imunologiškai nustatoma juostų padėtis, panaudojant 1:500 praskiestą antikūną BC-3. Po to, membranos inkubuojamos su 1:5000 praskiesta ožkos anti-pelės IgG šarmine fosfataze (antruoju antikūnu), ir agrekano katabolitai vizualizuojami, inkubuojant su tinkamu substratu 10-30 minučių, kad būtų pasiektas optimalus spalvos intensyvumas. Kiekybinis blotų įvertinimas atliekamas skenuojančios densitometrijos metodu, o agrekanazės inhibavimas nustatomas, lyginant kiekį produkto, susidariusio esant junginiui, su kiekiu produkto, susidariusio ne pridėjus junginio.

Bisacetilintos medžiagos P / MMP-3 fluorescencinis testas

Potencialių MMP-3 inhibitorių nustatymui buvo sukurtas didelio jautrumo fermentinis testas. Teste naudojamas peptidinio substrato darinys - medžiaga P (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met), kurią skaldo MMP-3 tik glutamino-fenilalanino jungties vietoje. Norint pritaikyti šį testą greitai reaguojančių medžiagų skryningui, mes sukūrėme fluorimetrinį produkto detekcijos metodą. Hidrolizės produkto (medžiagos P 7-11) pasigaminimas yra matuojamas, panaudojant reakciją su fluorescaminu - fluorogeniniu junginiu, kuris reaguoja su šio fragmento pirmine aminogrupe. Substratas (medžiaga P) yra bisacetilinama, norint užblokuoti pradinio substrato pirmines aminogrupes. Tokiu būdu, gauta fluorescencija atitinka produkto (7-11 peptido), atsiradusio skaldant MMP-3, susidarymą, ir ši fluorescencija įvertinama kiekybiškai, panaudojant standartinę kreivę, gautą imant žinomas 7-11 peptido koncentracijas. Kinetiniai tyrimai, panaudojant šį bisacetilintą

substratą, davė tokius MMP-3 parametrus: $K_m = 796 \pm 52 \text{ } \mu\text{M}$; $V_{\max} = 0,090 \pm 0,003$ nanomolių 7-11 peptido per min.

Norint įvertinti MMP-3 inhibavimą, buvo gaminami 10 mM junginių tirpalai 100 % metanolyje, po to jie praskiedžiami 20 kartų (pradinis tirpalas). Penki mikrolitrai kiekvieno vaisto pradinio tirpalo dedami į testo mišinį, tirpale esant 20 nM MMP-3 65 mM tricino (pH 7,5), 10 mM CaCl_2 , 40 mM NaCl ir 0,005 % Brij 35, kurio galutinis tūris yra 100 μl . Pridedama bisacetilintos medžiagos P (1000 mM), ir mišinys laikomas 1 val. 25 °C temperatūroje. Reakcija stabdoma EDTA (20 mM), ir pridėjus fluorescamino (0,075 mg/ml), produktas detektuojamas fluorometriškai. Kiekvieno mėginio fluorescencija paverčiama į susidariusio produkto kiekį, panaudojant medžiagos P 7-11 standartinę kreivę. Šiomis sąlygomis teste stebima tiesinė priklausomybė nuo MMP-3 kiekio iki 10 pmolių. MMP-3 inhibavimas nustatomas, lyginant kiekį produkto, susidariusio esant tiriamojo junginio, su kiekiu produkto, susidariusio nesant junginio.

Buvo tirti kai kurie pasirinkti šio išradimo junginiai ir parodyta, kad jie yra aktyvūs šiame teste.

MMP-3 inhibitorių bioprieinamumo ex vivo testas

Norint nustatyti esančio kraujyje inhibitoriaus kiekius, tam tikrais laiko tarpais po i.v., i.p. arba p.o. junginio įvedimo iš žiurkių buvo imamas kraujas, panaudojant širdies punkciją. Plazma buvo ekstrahuojama 10 % TCA 95 % metanolyje ir šaldoma ledu 10 min. Po to plazma centrifuguojama 15 min. Eppendorf'o mikrocentrifuga 14000 aps/min. greičiu. Nuopilas atskiriamas, vėl centrifuguojama, ir gautas nuopilas praskiedžiamas 1:10 50 mM tricinu, pH 8,5. Mėginio pH padaromas lygus 7,5, po to atliekamas MMP-3 ir medžiagos P fluorescencijos fermentinis testas. Plazma iš nepaveiktų žiurkių ekstrahuojama tuo pačiu būdu ir naudojama kaip neigiama kontrolė. Ši plazma taip pat naudojama norimo junginio atraminei plazmos kreivei gauti. Į kontrolinę plazmą dedamos žinomos junginio koncentracijos, plazma ekstrahuojama tuo pačiu būdu, ir po to atliekamas MMP-3 fermentinis testas. Standartinė kreivė padaroma taip, kad atitinkama procentinė inhibicija MMP-3

teste atitiktų vaisto, pridėto į atraminius mėginius, koncentraciją. Remiantis procentine inhibicija žiurkių, gavusių vaisto, plazmoje, naudojant standartinę kreivę, gaunama junginio koncentracija.

Žiurkių modelis ūmios kremzlių degradacijos tyrimams

Buvo sukurtas naujas žiurkių ūmios kremzlių degradacijos *in vivo* modelis, kaip metodas nustatyti proteoglikano kiekiui sąnario ertmėje esančiame skystyje po kremzlių degradacijos sukėlimo. Eksperimentinės grupės žiurkių sąnario ertmės skystyje buvo rasti didesni proteoglikano kiekiai, lyginant su kontrolinėmis žiurkėmis. Kriterijus, rodantis junginio aktyvumą šiame modelyje, yra junginio sugebėjimas inhibuoti kremzlių degradacijos pasirodymą, matuojamą pagal padidėjusį proteoglikano kiekį žiurkių sąnario ertmės skystyje po junginio įvedimo. Indometacinas - nesteroidinis priešuždegiminis vaistas - šiame modelyje yra neaktyvus. Indometacino įvedimas neinhibavo eksperimentinių gyvuliukų kremzlių degradacijos atsiradimo. Priešingai, šio išradimo junginio įvedimas pastebimai inhibavo kremzlių degradacijos pasirodymą šiame modelyje.

Pilno žmogaus kraujo TNF testas

Į mėgintuvėlius, turinčius 143 USP vienetų heparino/10 ml, paimamas normalių donorų kraujas. Po 225 µl kraujo supilstoma tiesiogiai į sterilius polipropileninius mėgintuvėlius. Junginiai praskiedžiami DMSO ir terpe be serumo ir pridedami į kraujo mėginius taip, kad galutinės junginių koncentracijos būtų 50, 10, 5, 1, 0,5, 0,1 ir 0,01 µM. DMSO galutinė koncentracija neviršija 0,5 %. Prieš pridedant 100 ng/ml LPS, junginiai preinkubuojami 15 minučių. Plokštelės inkubuojamos 5 val. ore, turinčiame 5 % CO₂. Po 5 val., į kiekvieną mėgintuvėlį pridedama 750 µl terpės be serumo, ir mėginiai centrifuguojami 10 min. 1200 aps./min greičiu. Nuo viršaus paimamas nuopilas, ir tiriamas THF-alfa pasigaminimas standartiniu sluoksninės ELISA metodu. Junginio geba inhibuoti TNF-alfa pasigaminimą 50 %, lyginant su DMSO paveiktomis kultūromis, priimama kaip IC₅₀.

TNF indukcija pelėse

Pradiniu laiko momentu i.p. arba p.o. būdu pelėms įvedami tiriamieji junginiai. Tuo pat po įvedimo, i.p. būdu pelėms suleidžiama 20 mg D-galaktozamino ir 10 mg lipopolisacharido. Po 1 valandos gyvuliukai anestezuojami, ir širdies punkcijos būdu paimamas kraujas. TNF kiekiai kraujo plazmoje nustatomi ELISA būdu, pritaikytu pelėms. Šiame bandyme nustatyta, kad tam tikrų šio išradimo junginių įvedimas pelėms rodo TNF kiekio plazmoje sumažėjimą, kuris priklauso nuo junginio dozės.

DOZĖS IR RECEPTŪROS

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami peroraliniu būdu, panaudojant bet kokią farmaciškai tinkamą, tokiam vartojimui skirtą žinomą dozuotą formą. Veiklusis ingredientas gali būti pateikiamas kietose dozuotose formose, tokiose kaip sausi milteliai, granulės, tabletės arba kapsulės, arba skystose dozuotose formose, tokiose kaip sirupai arba vandeninės suspensijos. Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas vienas, bet paprastai jis yra vartojamas su farmaciniu nešikliu. Vertingų patarimų apie farmacinės dozuotas formas galima rasti Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami tokiais peroralinio vartojimo dozuotomis vaisto formomis kaip tabletės, kapsulės (jos gali susidėti tiek iš prolanguoto, tiek ir iš greito vaisto išsiskyrimo kompozicijų), piliulės, milteliai, granulės, eleksyrai, tinktūros, suspensijos, sirupai ir emulsijos. Be to, jie gali būti vartojami ir intravenine (boliusais arba infuzija), intraperitonine, subkutanine arba intramuskuline forma; visais atvejais vartojant farmacijos specialistams žinomomis dozuotomis formomis. Efektyvus, bet netoksiškas norimo junginio kiekis gali būti vartojamas kaip prieš uždegiminis ir priešartritinis agentas.

Šio išradimo junginius galima vartoti bet kokiais būdais, kurie suteikia galimybę veikliajam agentui kontaktuoti su agento veikimo vieta (MMP-3) žinduolio organizme. Jie gali būti vartojami bet kokiais įprastais būdais,

tinkamais vartoti su vaistais, tiek kaip atskiri terapiniai agentai, tiek ir terapinių agentų kombinacijoje. Jie gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie yra vartojami su farmaciniu nešikliu, pasirenkamu remiantis pasirinktu vartojimo būdu ir standartine farmacine praktika.

Šio išradimo junginių dozavimas, žinoma, keisis priklausomai nuo žinomų faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminės charakteristikos ir jo vartojimo būdas, recepto rūšis, amžius, lytis, sveikata, medicininė būklė ir svoris, simptomų prigimtis ir laipsnis, mišraus gydymo būdas, gydymo dažnumas, vartojimo būdas, paciento inkstų ir kepenų funkcionavimas ir norimas pasiekti poveikis. Patyręs terapeutas arba veterinorius gali nesunkiai nustatyti ir paskirti efektyvų kiekį vaisto, reikalingo ligai neutralizuoti, sustabdyti arba apsisaugoti nuo jos progresavimo.

Pagal bendrąją praktiką kiekvieno veikliojo ingrediento peroralinė dienos dozė, kai jis naudojamas nurodytiems poveikiams, turi būti maždaug 0,001-1000 mg/kg kūno svorio ribose, geriau maždaug 0,01-100 mg/kg kūno svorio per dieną, o geriausia - maždaug 1,0-20 mg/kg/per dieną. Normaliam suaugusiam apytikriai 70 kg kūno svorio žmogui ši dozė bus 70-1400 mg/per dieną. Vartojant intraveniniu būdu, tinkamiausios dozės bus maždaug 1-10 mg/kg/min. pastovaus greičio infuzijos atveju. Geriausia šio išradimo junginius vartoti kaip vienkartinę dienos dozę, arba bendra dienos dozė gali būti vartojama, padalinus ją į atskiras dozes, du, tris arba keturis kartus per dieną.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami intranazaline forma, panaudojant topinio naudojimo intranazalinius tirpiklius arba transderminiais būdais, naudojant specialistams žinomas transderminių pleistru formos. Naudojant transderminių įvedimo sistemų formą, geriau kai per visą dozavimo režimą dozavimas yra nepertraukiamas, o ne tada, kai jis yra su pertrūkiais.

Šio išradimo metoduose čia smulkiai aprašyti junginiai gali sudaryti veikliąjį ingredientą, ir jie paprastai yra vartojami mišiniuose su tinkamais farmaciniais skiedikliais, pagalbinėmis medžiagomis arba nešikliais (bendrai vadinamomis nešančiomis medžiagomis), kurios pasirenkamos atsižvelgiant į

numatomą vaisto formą, pvz. peroralinio vartojimo tabletės, kapsulės, eleksyrai, sirupai ir pan., ir atitinka įprastą farmacinę praktiką.

Pavyzdžiui, peroraliniam vartojimui skirtose tabletėse arba kapsulėse veiklusis vaisto komponentas gali būti sumaišomas su peroraliniam vartojimui skirtu netoksišku, farmaciškai tinkamu, inertiniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, krakmolas, sacharozė, gliukozė, metilceliuliozė, magnio stearatas, dikalcio fosfatas, kalcio sulfatas, manitolis, sorbitolis ir pan; peroraliniam vartojimui skirtose skystose formose peroralinio vaisto komponentai gali būti sumaišyti su bet koku peroralinio vartojimo netoksišku, farmaciškai tinkamu, inertiniu nešikliu, tokiu kaip etanolis, glicerolis, vanduo ir pan. Be to, jeigu pageidautina arba yra būtina, į mišinį galima pridėti tinkamų rišiklių, tepalų, tablečių ardančių agentų ir nuspalvinančių agentų. Tinkamais rišikliais yra krakmolas, želatina, natūralūs cukrūs, tokie kaip gliukozė arba beta-laktozė, kukurūziniai saldikliai, natūralios ir sintetinės dervos, tokios kaip gumiarabikas, tragakantas arba natrio alginatas, karboksimetilceliuliozė, polietilenglikolis, vašakai ir pan. Tepalais, naudojamais tokiose dozuotose formose, yra natrio oleatas, natrio stearatas, magnio stearatas, natrio benzoatas, natrio acetatas, natrio chloridas ir pan. Ardančiomis medžiagomis yra (be apribojimų) kramolas, metilceliuliozė, agaras, bentonitas, ksantano derva ir pan.

Šio išradimo junginius taip pat galima vartoti liposominių įvedimo sistemų forma, tokia kaip mažos vienlamelinės pūslelės, didelės vienlamelinės pūslelės ir multilamelinės pūslelės. Liposomas galima pagaminti iš įvairiausių fosfolipidų, tokių kaip cholesterolis, stearilaminas arba fosfatidilcholinai.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti sujungiami su tirpiaisiais polimerais, kaip nešikliais, pristatančiais vaistą į reikiamą vietą. Tokiais polimerais yra polivinilpirolidonas, pirano kopolimeras, polihidroksipropilmetakrilamidas-fenolis, polihidroksietilaspartamidfenolis arba polietilenoksidas-polilizinas su palmitoilo liekanomis. Be to, šio išradimo junginiai gali būti sujungiami su bioskaldomais polimerais, kurie tinka kontroliuojamam vaisto išsiskyrimui pasiekti, pavyzdžiui, su polipienu

rūgštimi, poliglikolio rūgštimi, polipieno ir poliglikolio rūgšties kopolimerais, poli-epsilon-kaprolaktonu, polihidroksisviesto rūgštimi, poliortoesteriais, poliacetaliais, polihidropiranaais, policianacilatais ir susiūtais arba ampifatiniais hidrogelių blokiniais kopolimerais.

Tinkamose vartojimui dozuotose formose (farmacinėse kompozicijose) gali būti nuo 1 iki 100 mg veikliojo ingrediento dozuotame vienetė. Šiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento kiekis paprastai yra apie 0,5-95 %, skaičiuojant nuo bendros kompozicijos masės. Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas peroraliniu būdu, panaudojant kietas dozuotas formas, tokias kaip kapsulės, tabletės ir milteliai, arba skystas dozuotas formas, tokias kaip eleksyrai, sirupai ir suspensijos. Jis taip pat gali būti vartojamas parenteriniu būdu, panaudojant sterilias skystas dozuotas formas.

Želatinos kapsulėse gali būti veiklusis ingredientas ir miltelių pavidalo nešikliai, tokie kaip laktozė, krakmolai, celiuliozės dariniai, magnio stearatas, stearino rūgštis ir pan. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami presuotoms tabletėms gaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip prailginto veikimo produktai, kad būtų pasiekiamas nepertraukiamas, valandas trunkantis vaisto išsiskyrimas. Norint paslėpti nemalonų skonį ir apsaugoti nuo atmosferos poveikio, presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele, arba padengtos enteriniu apvalkalėliu, užtikrinančiu selektyvų vaisto išsiskyrimą virškinimo trakte. Skystose peroralinio vartojimo dozuotose formose gali būti nuspalvinančių ir skonį pagerinančių medžiagų, kurios padidina vaisto priimtinumą. Apskritai, vanduo, tinkamas aliejus, fiziologinis tirpalas, vandeninė dekstrozė (gliukozė), giminingų cukrų tirpalai ir glikoliai, tokie kaip propileno glikolis arba polietilenglikoliai, yra tinkami nešikliai parenteriniam tirpalams. Pageidautina, kad parenterinio vartojimo tirpaluose būtų tirpi vandenyje veikliojo ingrediento druska, tinkami stabilizavimo agentai ir, jeigu reikia, buferio medžiagos. Tinkamais stabilizavimo agentais yra antioksidantai, tokie kaip natrio bisulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, tiek atskirai paimti, tiek ir jų mišiniai. Taip pat naudojama citrinos rūgštis ir jos druskos, bei natrio EDTA. Be to,

parenteriniuose tirpaluose gali būti konservantų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propil-parabenas ir chlorbutanolis.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, kuri yra parankinė šios srities knyga.

Farmacinės dozuotos formos, tinkančios šio išradimo junginiams, gali būti pailiustruotos šiais pavyzdžiais:

Kapsulės

Kapsulės pagaminamos pagal įprastas metodikas taip, kad dozuotame vienetė būtų 500 mg veikliojo ingrediento, 100 mg celiuliozės ir 10 mg magnio stearato.

Daug vienetinių kapsulių taip pat gali būti pagaminta, užpildant standartines dviejų dalių kietos želatinos kapsules 100 mg veikliojo ingrediento miltelių, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 6 mg magnio stearato.

Sirupas

	Masės %
Veiklusis ingredientas	10
Skystas cukrus	50
Sorbitolis	20
Glicerinas	5
Skonį suteikiančios medžiagos, dažai ir konservantai	kiek reikalinga
Vanduo	kiek reikalinga

Galutinis tūris padaromas pridedant vandens iki 100 %.

Vandeninė suspensija

	Masės %
Veiklusis ingredientas	10
Sacharino natrio druska	0,01
Keltrol® (maistinė ksantano derva)	0,2
Skystas cukrus	5
Skonį suteikiančios medžiagos, dažai ir konservantai	kiek reikalinga
Vanduo	kiek reikalinga

Prieš sudedant veiklų ingredientą ir likusias receptūros medžiagas, į distiliuotą vandenį lėtai sudedama ksantino derva. Norint kad produktas gražiai atrodytų, galutinė suspensija perleidžiama per homogenizatorių.

Resuspenduojami milteliai

	Masės %
Veiklusis ingredientas	50,0
Laktozė	35,0
Cukrus	10,0
Gumiarabikas	4,7
Natrio karboksimetilceliuliozė	0,3

Kiekvienas ingredientas smulkiai susmulkinamas ir visi jie gerai sumaišomi. Kitu atveju, miltelius galima pagaminti kaip suspensiją, o po to išdžiovinti išpurškiant.

Pusiau kietas gelis

	Masės %
Veiklusis ingredientas	10
Sacharino natrio druska	0,02
Želatina	2
Skonį suteikiančios medžiagos, dažai ir konservantai	kiek reikalinga
Vanduo	kiek reikalinga

Želatina ištirpinama karštame vandenyje. Smulkiai susmulkintas veiklusis ingredientas suspenduojamas šiame želatinos tirpale ir po to įmaišomi likusieji ingredientai. Suspensija išpilstoma į atitinkamas fasavimo talpas ir atšaldoma, kad susidarytų gelis.

Pusiau kieta pasta

	Masės %
Veiklusis ingredientas	10
Gelcarin® (karagenino derva)	1
Sacharino natrio druska	0,01
Želatina	2
Skonį suteikiančios medžiagos, dažai ir konservantai	kiek reikalinga
Vanduo	kiek reikalinga

Gelcarin® ištirpinamas karštame vandenyje (apie 80 °C) ir po to šiame tirpale suspenduojamas smulkiai susmulkintas veiklusis ingredientas. Į

šià suspensiją, kol ji dar šilta, sudedama sacharino natrio druska ir likusieji receptūros ingredientai. Suspensija homogenizuojama ir išpilstoma į atitinkamas talpas.

Emulguojama pasta

	Masės %
Veiklusis ingredientas	30
Tween® 80 ir Span® 80	6
Keltrol®	0,5
Mineralinė alyva	63,5

Visi ingredientai kruopščiai sumaišomi, kad pasidarytų homogeninė pasta.

Minkštos želatinos kapsulės

Pagaminamas veikliojo ingrediento mišinys maistiniame aliejuje, tokiame kaip sojos pupelių aliejus, medvilnės aliejus arba alyvų aliejus, ir panaudojant išstumiantį siurbį, suleidžamas į želatiną, kad susidarytų minkštos želatinos kapsulės, kuriose yra po 100 mg veikliojo ingrediento. Kapsulės plaunamos ir džiovinamos.

Tabletės

Tabletės gali būti pagaminamos pagal įprastas metodikas taip, kad dozuotame vienetė būtų 500 mg veikliojo ingrediento, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 10 mg magnio stearato.

Daug vienetinių kapsulių taip pat gali būti pagaminta pagal įprastas metodikas taip, kad dozuotame vienetė būtų 100 mg veikliojo ingrediento, 0,2 mg koloidinio silicio dioksido, 5 mg magnio stearato, 275 mg mikrokristalinės celiuliozės, 11 mg krakmolo ir 98,8 mg laktozės. Skonio pagerinimui arba uždelstos absorbcijos padidinimui gali būti naudojamos atitinkamos tablečių dangos.

Tirpalas injekcijoms

Injekcijoms tinkamos parenterinės kompozicijos pagaminamos, maišant 1,5 % (pagal masę) veikliojo ingrediento 10 % (pagal tūrį) propileno glikolio ir vandens. Panaudojant natrio chloridą, šis tirpalas padaromas izotoniniu ir sterilizuojamas.

Suspensija

Vandeninė suspensija pagaminama peroraliniam vartojimui taip, kad jos 5 ml būtų 100 mg smulkiai susmulkinto veikliojo ingrediento, 200 mg natrio karboksimetilceliuliozės, 5 mg natrio benzoato, 1,0 g sorbitolio tirpalo (U.S.P.) ir 0,025 ml vanilino.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami kombinacijoje su antruoju terapiniu agentu, ypač su nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NSAID). I formulės junginiai ir toks antrasis terapinis agentas gali būti vartojami atskirai arba kaip fizinė kombinacija atskirame dozuotame vienetė bet kokia dozuota forma ir bet kokiais vartojimo būdais, kaip aprašyta aukščiau.

I formulės junginys gali būti sukomponuotas su antruoju terapiniu agentu atskirame dozuotame vienetė (t.y. sumaišyti kartu vienoje kapsulėje, tabletėje, milteliuose arba skystyje ir t.t.). Jeigu I formulės junginys nėra sukomponuotas kartu su kitu agentu atskirame dozuotame vienetė, I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas gali būti vartojami iš esmės tuo pačiu laiku arba bet kokia tvarka; pavyzdžiui, I formulės junginys gali būti vartojamas pirmas, o po to vartojamas antrasis agentas. Jeigu jie vartojami ne tuo pačiu laiku, pageidautina, kad I formulės junginio ir antrojo terapinio agento suvartojimą skirtų mažiau nei viena valanda, o dar geriau - mažiau nei 5-30 min.

Tinkamiausias I formulės junginio vartojimo būdas yra peroralinis. Nors yra pageidautina, kad I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas būtų vartojami tuo pačiu būdu (t.y., pavyzdžiui, abu peroraliniu būdu), jeigu norima, jie gali būti vartojami skirtingais būdais ir skirtingomis dozuotomis

formomis (t.y., pavyzdžiui, vienas kombinacijos produkto komponentas gali būti vartojamas peroraliniu būdu, o antrasis - intraveniniu būdu).

I formulės junginio, vartojamo vieno arba kombinacijoje su antruoju terapiniu agentu, dozės gali kisti, priklausomai nuo įvairių faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminės charakteristikos, recipiento sveikatos stovis ir svoris, simptomų prigimtis ir laipsnis, mišraus gydymo rūšis, gydymo dažnumas ir efektas, kurį norima pasiekti, kaip aprašyta aukščiau. Tuo atveju, kai abu veiklieji ingredientai yra viename dozuotame vienete, yra galima cheminė jų tarpusavio sąveika. Dėl šios priežasties, jeigu I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas yra sudėti į vieną dozuotą vieneta, jie turi būti sukomponuojami taip, kad nors veiklieji ingredientai yra viename dozuotame vienete, fizinis kontaktas tarp šių komponentų turi būti minimizuotas (t.y. sumažintas). Pavyzdžiui, vienas veiklusis ingredientas gali turėti enterinį apvaskalą. Padengus enteriniu apvaskalu vieną iš veikliųjų ingredientų, galima ne tik minimizuoti kontaktą tarp sudėtų kartu veikliųjų ingredientų, bet taip pat galima kontroliuoti vieno iš šių komponentų išsiskyrimą virškinimo trakte tokiu būdu, kad vienas iš šių komponentų neišsiskirs skrandyje, bet išsiskirs žarnyne. Vienas iš veikliųjų ingredientų gali būti padengtas prolanguojančia medžiaga, kuri užtikrina prolanguotą išsiskyrimą visame virškinimo trakte bei sumažina fizinį kontaktą tarp sudėtų veikliųjų ingredientų. Be to, prolanguoto išsiskyrimo komponentas gali būti padengtas dar ir enteriniu apvaskalu, ir tokiu atveju šio komponento išsiskyrimas vyks tik žarnyne. Dar kitas sprendimas apimty tokį kombinuotą produktą, kuriame vienas komponentas yra padengtas prolanguojančiu ir/arba enterinio išsiskyrimo polimeru, o antrasis komponentas taip pat yra padengtas polimeru, tokiu kaip mažo klampumo laipsnio hidroksipropilmetilceliulioze (HPMC), arba kitokia žinoma šioje srityje medžiaga, norint dar geriau atskirti veikliuosius komponentus. Padengimas polimerais sukuria papildomą barjerą sąveikai su kitu komponentu.

Šie ir kiti kontakto tarp šio išradimo kombinuoto produkto komponentų, kai jie vartojami vienoje dozuotoje formoje arba vartojami atskiromis formomis, bet tuo pačiu metu ir tuo pačiu būdu, minimizavimo

būdai bus nesunkiai suprantami šios srities specialistui, kuris skaitys šį aprašymą.

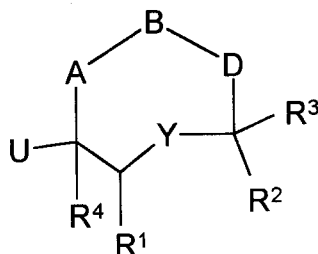
Šis išradimas taip pat apima farmacinius rinkinius, tinkančius, pavyzdžiui, osteoartrito arba reumatinio artrito gydymui arba profilaktikai, susidedančius iš vienos arba daugiau talpų, kuriose yra farmacinė kompozicija, turinti I formulės junginio terapiškai efektyvų kiekį. Jeigu norima, tokiuose rinkiniuose taip pat gali būti vienas arba daugiau įprastų farmacinių rinkinių komponentų, tokių kaip pavyzdžiui, talpų su vienu arba daugiau farmaciškai tinkamų nešiklių, papildomų talpų ir t.t., kas yra lengvai suprantama šios srities specialistams. Rinkinyje taip pat gali būti instrukcijos (arba kaip įdėtiniai lapeliai, arba kaip etiketės), nurodančios komponentų vartojimo kiekius, vartojimo būdą ir/arba komponentų sumaišymo būdą.

Šiame aprašyme reikia suprasti, kad apibrėžtos medžiagos ir sąlygos yra svarbios išradimo įgyvendinimui, bet negalima sakyti, kad neapibrėžtos medžiagos ir sąlygos neįeina į šį išradimą, jeigu jos neprieštarauja išradimo įgyvendinimo naudingumui.

Nors šis išradimas buvo aprašytas remiantis specifiniais įgyvendinimo variantais, šių variantų detalės neturi būti laikomos jo apribojimu. Nenukrypstant nuo šio išradimo sferos ir esmės, jame gali būti padaryti įvairūs ekvivalentiniai pakeitimai ir modifikacijos, ir turi būti suprantama, kad tokie ekvivalentiniai įgyvendinimo variantai taip pat yra šio išradimo dalis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



I formulė

kurioje:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{11}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH-COR}^{11}$, $-\text{N(OH)COR}^{11}$, $-\text{SN}_2\text{H}_2\text{R}^6$, $-\text{SONHR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, PO(OH)_2 , PO(OH)NHR^6 , CH_2SH , $-\text{C(O)NHOR}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ir įprastų provaisto darinių;

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuriame yra šakotos, ciklinės arba nesočios alkilo grupės,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės

(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-),

karboksigrupės, karboksamidogrupės,

karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

- (C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

- R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R³ yra pasirinktas iš:

- H, -OH, -OR⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, -(C₁-C₆)alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo,
- SR⁶, halogeno arba nitrilo;

kitu atveju R^2 ir R^3 gali sudaryti 3-8-narį sotų, nesotų, arilo, heteroarilo arba heterociklinį žiedą;

R^4 yra pasirinktas iš:

-H, -OH, -OR⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, -(C₁-C₆)alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo, -S(O)_p-(C₁-C₆)-alkilo, halogeno arba nitrilo;

R^5 yra pasirinktas iš:

-(CHR¹Y)_n-R⁹, -C(R⁷R⁸)_n-W-C(R⁷R⁸)_m-R⁹,
-C(R⁷R⁸)_m-R⁹, -C(R⁷R⁸)_m-arilo,
-C(R⁷R⁸)_m-CONR⁷R⁸,
-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heteroarilo,
-C(R⁷R⁸)_m-pakeisto heterociklo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo,
-(C₁-C₆)alkil-heteroarilo,
-(C₁-C₆)alkil-heterociklo,
-(C₁-C₆)alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintis nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, -NR⁶, -S(O)_p, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R¹, arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, -S(O)_p, -NR⁶, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R⁹ yra H, alkilas, 5-6-naris cikloalkilas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba S(O)_p, ir kuriame, kaip pakaitai, gali būti -OH, -O-(C₁-C₆)alkilas, -O-acil-alkilas, NHR¹⁰ arba arilas;

R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R¹¹ yra vandenilis, 1-10 C atomų turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₄)alkil-(C₁-C₈)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

pakeisto -(C₁-C₈)alkil-arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip

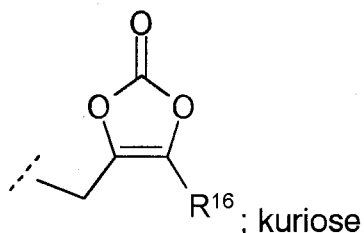
feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,
karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, -SO₂-C₁-C₆-alkilas, -SO₂-C₁-C₆-alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn arba -alkil-pakeistas arilas,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R¹² yra pasirinktas iš: H, arilo, (C₁-C₁₀)alkilo, aril (C₁-C₆)alkilo-, C₃-C₁₁ cikloalkilo, C₃-C₁₀ alkilkarboniloksialkilo, C₃-C₁₀ alkoksikarboniloksialkilo, C₂-C₁₀ alkoksikarbonilo, C₅-C₁₀ cikloalkilkarboniloksialkilo, C₅-C₁₀ cikloalkoksikarboniloksialkilo, C₅-C₁₀ cikloalkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, ariloksikarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)- arilkarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)-, C₅-C₁₂ alkoksialkilkarboniloksialkilo, [5-(C₁-C₅ alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo, (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo, (R¹⁷)(R^{17a})N-(C₁-C₁₀ alkilo)-, -CH(R¹³)OC(=O)R¹⁴, -CH(R¹³)OC(=O)OR¹⁵ arba



R¹³ yra H arba C₁-C₄ tiesiosios grandinės alkilas;

R¹⁴ yra pasirinktas iš:

H,

C₁-C₈ alkilo arba C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,

C₃-C₈ cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1

-

(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1

-

(2v+1),

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

C₁-C₈ alkilo, C₃-C₈ cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C₁-C₄ alkilo,

C₃-C₈ cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1

(2v+1),

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas,

R¹⁷ ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀ alkilo, C₂-C₆ alkenilo,

C₄-C₁₁ cikloalkilalkilo ir aril(C₁-C₆ alkilo);

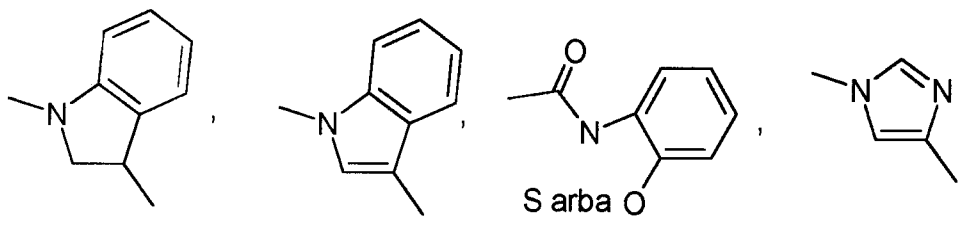
A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra -(CHR⁶)_m-, -O(CHR⁶)_m-, -NR⁶(CHR⁶)_m-, -S(O)_p(CHR⁶)_m

-,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba -(C₁-C₆)alkil-arilo.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš -NH-, -NR¹¹-, -NR^{11a}-, -O-,
-S(O)_p-(C₁-C₆)alkil-NH-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-NR¹¹-(C₁-C₆)alkil-,
-C₁-C₆-NH-aril-, -O-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-O-aril-, -S-(C₁-C₆)alkil-,
-(C₁-C₆)alkil-S-aril-, -(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkenil-, -(C₁-C₆)alkinil-,
-CONH-, -CONR¹¹-, -NHCO-, -NR¹¹CO-, -OCO-, -COO-, -OCO₂-,
-R¹¹NCONR¹¹-, -NHCONH-, -OCONR¹¹-, -NR¹¹COO-, -HNSO₂-,
-SO₂NH-, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, -R¹¹NCSNR¹¹-, -NHCSNH-,
-OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -NHCNNH-, peptidinės jungties imitatoriaus;

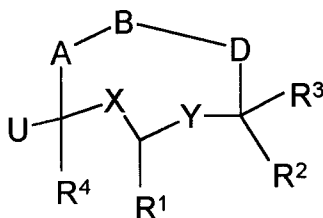


- D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-10 anglies atomų, kuriame gali būti O, S arba NR^6 , kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes ir aril-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkil-;
- p gali būti 0, 1 arba 2;
- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
- W yra -O-, $-\text{S}(\text{O})_p$ - arba $-\text{NR}^{10}$ -;
- Y yra pasirinktas iš: $-\text{CONR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{10}\text{CO}$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2$ -, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrociklė, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui,

jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formos.

2. Junginys, kurio formulė II:



II formulė

kurioje:

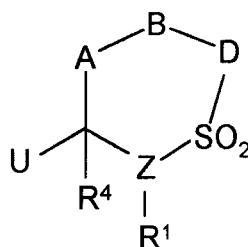
X yra pasirinktas iš CH_2 , NH, NR^5 , $\text{S}(\text{O})_p$ arba O;

U, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} ir p, m, n, A, B, D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

su sąlyga, kad makrociklė, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{X-C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui,

jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formos.

3. Junginys, kurio formulė III:



III formulė

kurioje:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{11}$, $-\text{SH}$, $-\text{NHCOR}^{11}$, $-\text{N(OH)COR}^{11}$, $-\text{SN}_2\text{H}_2\text{R}^6$, $-\text{SONHR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{PO(OH)}_2$, $-\text{PO(OH)NHR}^6$, $-\text{CH}_2\text{SH}$ ir įprasti provaisto dariniai $-\text{C(O)NHOR}^{12}$ ir $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$;

Z yra pasirinktas iš: N arba CH;

R^1 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} , A, B, D yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabilieji junginiai, jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formos.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

U yra pasirinktas iš: $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{11}$, $-\text{N(OH)COR}^{11}$, $-\text{SN}_2\text{H}_2\text{R}^6$, $-\text{SONHR}^6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{C(O)NHOR}^{12}$ ir įprastų provaisto darinių;

R^1 yra pasirinktas iš:

H,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuriame yra šakotos, ciklinės arba nesočios alkilo grupės,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės

(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

- (C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

- R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:
- vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės

(tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R^3 yra pasirinktas iš:

-H, -OH ir $-NH_2$;

kitu atveju R^2 ir R^3 gali sudaryti 3-6-narį sotų, nesotų, arilo, heteroarilo arba heterociklinį žiedą;

R^4 yra pasirinktas iš:

-H, -OH ir $-NH_2$;

R^5 yra pasirinktas iš:

$-(CHR^1Y)_n-R^9$, $-C(R^7R^8)_n-W-C(R^7R^8)_m-R^9$,

$-C(R^7R^8)_m-R^9$, $-C(R^7R^8)_m$ -arilo,

$-C(R^7R^8)_m-CONR^7R^8$,

$-C(R^7R^8)_m$ -pakeisto heteroarilo,

$-C(R^7R^8)_m$ -pakeisto heterociklo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,

$-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintis nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, -S(O)_p, -NR⁶, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R⁹ yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris cikloalkilas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba S(O)_p, ir kuriame, kaip pakaitai, gali būti -OH, -O-(C₁-C₆)alkilas, -O-acil-alkilas, NHR¹⁰ arba arilas;

R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R¹¹ yra vandenilis, 1-10 C atomų turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₄)alkil-(C₁-C₈)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

pakeisto -(C₁-C₈)alkil-arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės,

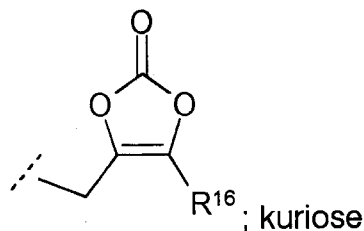
acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė,
 arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo,
 merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip
 feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,
 karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alkilas}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alkil-pakeistas arilas}$, $-\text{SO}_2\text{-arilas}$,
 $-\text{SO}_2\text{-pakeistas heteroarilas}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{t-Bu}$, $-\text{CO}_2\text{Bn}$ arba $-\text{alkil-}$
 pakeistas arilas,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
 aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
 acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
 karboksamidogrupės arba arilo;

R^{12} yra pasirinktas iš: H, arilo, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkilo,
 aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkilo-,
 $\text{C}_3\text{-C}_{11}$ cikloalkilo,
 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ alkilkarboniloksialkilo,
 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ alkoksikarboniloksialkilo,
 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkoksikarbonilo,
 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cikloalkilkarboniloksialkilo,
 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cikloalkoksikarboniloksialkilo,
 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cikloalkoksikarbonilo,
 ariloksikarbonilo, ariloksikarboniloksi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkilo)-
 arilkarboniloksi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkilo)-,
 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ alkoksialkilkarboniloksialkilo,
 $[5\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il}]$ metilo,
 $(5\text{-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il})$ metilo,
 $(R^{17})(R^{17a})\text{N-(C}_1\text{-C}_{10}\text{ alkilo)-}$, $-\text{CH}(R^{13})\text{OC(=O)}R^{14}$,
 $-\text{CH}(R^{13})\text{OC(=O)OR}^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1 - C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1 - C_8 alkilo arba C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,

C_3 - C_8 cikloalkilo,

C_1 - C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$
($2v+1$),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$
($2v+1$),

R^{15} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 alkilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,

C_3 - C_8 cikloalkilo,

C₁-C₅ alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,

-S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},

-C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
(2v+1),

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas,

R¹⁷ ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀ alkilo, C₂-C₆ alkenilo,

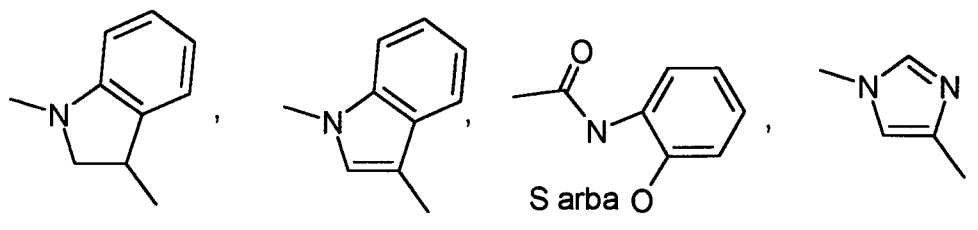
C₄-C₁₁ cikloalkilalkilo ir aril(C₁-C₆ alkilo);

A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra -(CHR⁶)_m -, -O(CHR⁶)_m -, -NR⁶(CHR⁶)_m -, -S(O)_p(CHR⁶)_m -,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba -(C₁-C₆)alkil-arilo.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš -NH-, -NR¹¹-, -NR^{11a}-, -O-,
-S(O)_p-(C₁-C₆)alkil-NH-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-NR¹¹-(C₁-C₆)alkil-,
-C₁-C₆-NH-aril-, -O-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-O-aril-, -S-(C₁-C₆)alkil-,
-(C₁-C₆)alkil-S-aril-, -(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkenil-, -(C₁-C₆)alkinil-,
-CONH-, -CONR¹¹-, -NHCO-, -NR¹¹CO-, -OCO-, -COO-, -OCO₂-,
-R¹¹NCONR¹¹-, -NHCONH-, -OCONR¹¹-, -NR¹¹COO-, -HNSO₂-,
-SO₂NH-, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, -R¹¹NCSNR¹¹-, -NHCSNH-,
-OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -NHCNNH-, peptidinės jungties imitatoriaus;



- D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-10 anglies atomų, kuriame gali būti įterpta O, S arba NR^6 , kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes ir aril-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkil-;
- p gali būti 0, 1 arba 2;
- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
- W yra -O-, $-\text{S}(\text{O})_p$ - arba $-\text{NR}^{10}$ -;
- Y yra pasirinktas iš: $-\text{CONR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{10}\text{CO}$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2$ -, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrociklę, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

5. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

- X yra pasirinktas iš CH_2 , NH, S ir O;
- U, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{17a} ir p, m, n, A, B, D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;
- su sąlyga, kad makrociklę, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{Y-C}(\text{R}^1)-\text{X-C}(\text{U})(\text{R}^4)-$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

- U yra pasirinktas iš: $-\text{CONHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHO}\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ ir įprastų provaisto darinių;
- R^1 yra pasirinktas iš:
- H,

$-(C_0-C_6)\text{alkil-S(O)}_p-(C_1-C_6)\text{alkilo}$,
 $-(C_0-C_6)\text{alkil-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkilo}$,
 $-(C_0-C_6)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_6)\text{alkil-arilo}$,
 $-(C_0-C_6)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_6\text{)alkil-arilo}$,
 alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba
 nesočias alkilo grupes,
 alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės
 (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,
 monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės
 (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės,
 guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,
 merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip
 feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,
 karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

$-(C_0-C_8)\text{alkil-arilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-pakeisto arilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{aril-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkil-arilo}$,
 $-(C_1-C_8)\text{alkil-biarilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-arilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-pakeisto arilo}$,
 $-(C_1-C_4)\text{alkil-aril-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-aril-[S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkilo]}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-S(O)}_p-(C_0-C_8)\text{alkil-biarilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-arilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-pakeisto arilo}$,
 $-(C_1-C_4)\text{alkil-aril-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-aril-[O-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkilo]}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-biarilo}$,
 $-(C_0-C_8)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_8\text{)alkil-pakeisto arilo}$,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 -alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
 aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,

acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^2 yra pasirinktas iš H, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{CONR}^6R^5$, $-\text{CONR}^6(\text{OR}^5)$, -alkilo,
-alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba
-heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:
vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės
(tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,
monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės
(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės,
guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,
merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės
(tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės,
karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R^3 ir R^4 yra H;

R^5 yra pasirinktas iš:
 $-(\text{CHR}^1\text{Y})_n\text{-R}^9$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_n\text{-W-C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{-R}^9$,
 $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{-R}^9$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{-arilo}$,
 $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{CONR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{-pakeisto heteroarilo}$,
 $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)_m\text{-pakeisto heterociklo}$,
kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

R^6 yra pasirinktas iš:
H, alkilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,
 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkil-heteroarilo}$,
 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkil-heterociklo}$,
 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkil-acilo}$;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintį nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš $-O$, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H , R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1 - C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrųpės arba arilo;

jame gali būti $-O$ -, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame gali būti pakaitai, pasirinkti iš:

vandenilio, C_1 - C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrųpės, monoalkilaminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrųpės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R^9 yra H , alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N , O arba $S(O)_p$, ir kuriame kaip pakaitai gali būti $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ alkilas, $-O$ -acil-alkilas, NHR^{10} arba arilas;

R^{10} yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R^{11} yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrųpės, dialkilaminogrųpės, acilaminogrųpės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrųpės, arilaminogrųpės, guanidinogrųpės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrųpės, žemesniosios alkiltiogrųpės, ariltiogrųpės (tokios kaip feniltio-), karboksigrųpės, karboksamidogrųpės, karboalkoksigrųpės ir sulfonamidogrųpės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės;

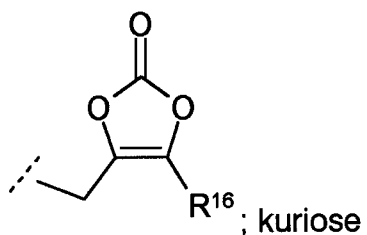
R^{11a} yra H, -SO₂-C₁-C₆-alkilas, -SO₂-C₁-C₆-alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn,

kur pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R¹² yra pasirinktas iš: H, arilo, (C₁-C₁₀)alkilo, aril (C₁-C₆)alkilo-, C₃-C₁₁ cikloalkilo, C₃-C₁₀ alkilkarboniloksialkilo, C₃-C₁₀ alkoksikarboniloksialkilo, C₂-C₁₀ alkoksikarbonilo, C₅-C₁₀ cikloalkilkarboniloksialkilo, C₅-C₁₀ cikloalkoksikarboniloksialkilo, C₅-C₁₀ cikloalkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, ariloksikarbonil(C₁-C₆ alkilo)- arilkarboniloksi(C₁-C₆ alkilo)-, C₅-C₁₂ alkoksialkilkarboniloksialkilo, [5-(C₁-C₅ alkil)-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il]metilo, (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo, (R¹⁷)(R^{17a})N-(C₁-C₁₀ alkilo)-, -CH(R¹³)OC(=O)R¹⁴,

$-\text{CH}(\text{R}^{13})\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1 - C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1 - C_8 alkilo arba C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,

C_3 - C_8 cikloalkilo,

C_1 - C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-\text{S}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$,

$-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17a})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{17a}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17a})$ arba $-\text{C}_v\text{F}_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

- $(2v+1)$,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-\text{S}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$,

$-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_5 \text{ alkilas})$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17a})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{17a}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17a})$ arba $-\text{C}_v\text{F}_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

- $(2v+1)$;

R^{15} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 alkilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1 - C_4 alkilo,

C_3 - C_8 cikloalkilo,

C_1 - C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

$(2v+1)$,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

$(2v+1)$;

R^{16} yra C_1 - C_4 alkilas, benzilas arba fenilas,

R^{17} ir R^{17a} yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_{10} alkilo, C_2 - C_6 alkenilo,

C_4 - C_{11} cikloalkilalkilo ir aril(C_1 - C_6 alkilo);

A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta):

A gali nebūti, yra $-(CHR^6)_m$ -, $-O(CHR^6)_m$ -, $-NR^6(CHR^6)_m$ -, $-S(O)_p(CHR^6)_m$

-,

arba yra pasirinktas iš alkilo, turinčio 1-10 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo.

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš $-NH$ -, $-NR^{11}$ -, $-NR^{11a}$ -, $-O$ -,

$-S(O)_p-(C_1-C_6)$ alkil- $NH-(C_1-C_6)$ alkil-, $-(C_1-C_6)$ alkil- $NR^{11}-(C_1-C_6)$ alkil-,

$-C_1-C_6-NH$ -aril-, $-O-(C_1-C_6)$ alkil-, $-(C_1-C_6)$ alkil- O -aril-, $-S-(C_1-C_6)$ alkil-,

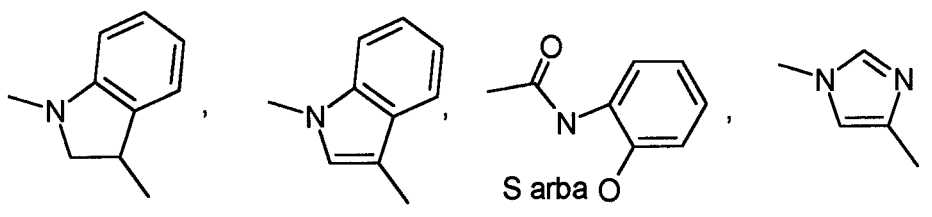
$-(C_1-C_6)$ alkil- S -aril-, $-(C_1-C_6)$ alkil-, $-(C_1-C_6)$ alkenil-, $-(C_1-C_6)$ alkinil-,

$-CONH$ -, $-CONR^{11}$ -, $-NHCO$ -, $-NR^{11}CO$ -, $-OCO$ -, $-COO$ -, $-OCO_2$ -,

$-R^{11}NCONR^{11}$ -, $-HNCONH$ -, $-OCONR^{11}$ -, $-NR^{11}COO$ -, $-HNSO_2$ -,

$-SO_2NH$ -, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, $-R^{11}NCSNR^{11}$ -, $-HNCSNH$ -,

-OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -HNCNNH-, peptidinės jungties imitatoriaus;



- D gali nebūti arba yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, arba (C₁-C₆)alkil-;
- p gali būti 0, 1 arba 2;
- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3;
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;
- W yra -O-, -S(O)_p- arba -NR¹⁰-;
- Y yra pasirinktas iš: -CONR¹⁰-, -NR¹⁰CO-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰SO₂-, peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima -A-B-D-C(R²)(R³)-Y-C(R¹)-C(U)(R⁴)-, yra sujungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui (I formulė apima tik tokius pakaitus, kurie sudaro stabilius junginius).

7. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

- X yra pasirinktas iš CH₂, NH, S ir O;
- U yra pasirinktas iš -CO₂H, -CO₂R¹² ir įprastų provaisto darinių;
- Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R^{17a} ir p, m, n, A, B, D ir W yra tokie patys kaip ir I formulėje, nusakomi stabiliems junginiams;

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima -A-B-D-C(R²)(R³)-Y-C(R¹)-X-C(U)(R⁴)-, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

- U yra pasirinktas iš: -CONHOH, -C(O)NHOR¹², -CO₂H ir įprastų provaisto darinių;

R¹ yra pasirinktas iš:

H,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₁-C₆)alkilo,

-(C₀-C₆)alkil-S(O)_p-(C₀-C₆)alkil-arilo,

-(C₀-C₆)alkil-O-(C₀-C₆)alkil-arilo,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

alkilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės

(tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės,

monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės

(tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupės), arilaminogrupės,

guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo,

merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip

feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės,

karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],

-(C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

-(C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,

-(C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš: vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R³ ir R⁴ yra H;

R⁵ yra pasirinktas iš:
 -(CHR¹Y)_n-R⁹, -C(R⁷R⁸)_n-W-C(R⁷R⁸)_m-R⁹,
 -C(R⁷R⁸)_m-R⁹, -C(R⁷R⁸)_m-arilo,
 -C(R⁷R⁸)_m-heteroarilo,
 -C(R⁷R⁸)_m-heterociklo,

R⁶ yra pasirinktas iš:
 H, alkilo, -(C₁-C₆)alkil-arilo,
 -(C₁-C₆)alkil-heteroarilo,
 -(C₁-C₆)alkil-heterociklo,
 -(C₁-C₆)alkil-acilo;

kitu atveju, R⁵ ir R⁶ gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turintis nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, -NR⁶, -S(O)_p, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R⁷ ir R⁸ nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R¹, arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti $-O-$, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R^9 yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba $S(O)_p$, ir kuriame kaip pakaitai gali būti $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ alkilas, $-O$ -acil-alkilas, NHR^{10} arba arilas;

R^{10} yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R^{11} yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, žemesnysis alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

$-(C_1-C_4)$ alkil-arilo,

$-(C_1-C_8)$ alkil-pakeisto arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

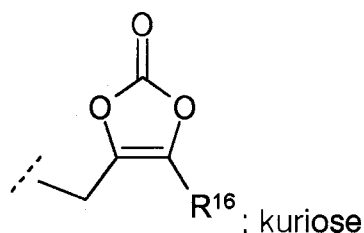
vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė,

arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkilas}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil-pakeistas arilas}$, $-\text{SO}_2\text{-arilas}$, $-\text{SO}_2\text{-pakeistas heteroarilas}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2t\text{-Bu}$, $-\text{CO}_2\text{Bn}$, kur pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R^{12} yra pasirinktas iš: H, arilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkilo}$, aril- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkilo-}$, C_3-C_{11} cikloalkilo, C_3-C_{10} alkilkarboniloksialkilo, C_3-C_{10} alkoksikarboniloksialkilo, C_2-C_{10} alkoksikarbonilo, C_5-C_{10} cikloalkilkarboniloksialkilo, C_5-C_{10} cikloalkoksikarboniloksialkilo, C_5-C_{10} cikloalkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, ariloksikarboniloksi $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ alkilo})\text{-}$ arilkarboniloksi $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ alkilo})\text{-}$, C_5-C_{12} alkoksialkilkarboniloksialkilo, [5- $(\text{C}_1-\text{C}_5\text{ alkil})\text{-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il}$]metilo, (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metilo, $(R^{17})(R^{17a})\text{N-}(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{ alkilo})\text{-}$, $-\text{CH}(R^{13})\text{OC}(=\text{O})R^{14}$, $-\text{CH}(R^{13})\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ arba



R^{13} yra H arba C_1-C_4 tiesiosios grandinės alkilas;

R^{14} yra pasirinktas iš:

H,

C_1-C_8 alkilo arba C_3-C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1-C_4 alkilo,

C_3-C_8 cikloalkilo,

C_1-C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

-

$(2v+1)$,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

$-SO_2(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-OH$, $-N(R^{17})(R^{17a})$, $-CO_2R^{17a}$,

$-C(=O)N(R^{17})(R^{17a})$ arba $-C_vF_w$, kuriame $v = 1-3$, o $w = 1$

-

$(2v+1)$;

R^{15} yra pasirinktas iš:

C_1-C_8 alkilo, C_3-C_8 cikloalkilo, ir šiame alkile arba cikloalkile yra 1-2

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš:

C_1-C_4 alkilo,

C_3-C_8 cikloalkilo,

C_1-C_5 alkoksigrupės,

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

halogeno, fenilo, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, NO_2 ,

$-S(C_1-C_5 \text{ alkilas})$, $-S(=O)(C_1-C_5 \text{ alkilas})$,

-SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1),

arilo, kuriame yra 0-2 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti iš:

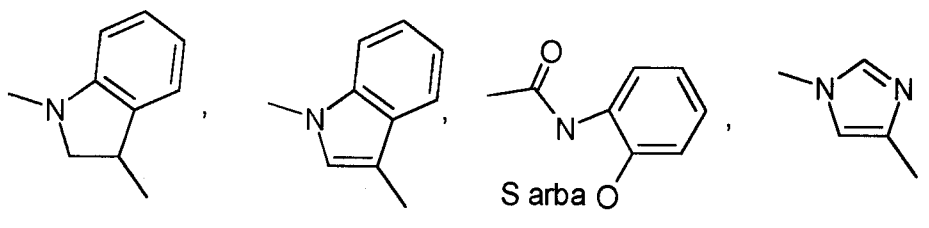
halogeno, fenilo, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksigrupės, NO₂,
 -S(C₁-C₅ alkilas), -S(=O)(C₁-C₅ alkilas),
 -SO₂(C₁-C₅ alkilas), -OH, -N(R¹⁷)(R^{17a}), -CO₂R^{17a},
 -C(=O)N(R¹⁷)(R^{17a}) arba -C_vF_w, kuriame v = 1-3, o w = 1
 - (2v+1);

R¹⁶ yra C₁-C₄ alkilas, benzilas arba fenilas;

A, B ir D kombinacijos ir/arba kintamieji yra leistini tik tokie, jeigu tokios kombinacijos duoda stabilų junginį (kaip čia apibrėžta);

A gali būti -(CH₂)_m-, -O-(CH₂)_m-, -S-(CH₂)_m-, -NR⁶-(CH₂)_m-;

B gali būti jungtis arba yra pasirinktas iš -NH-, -NR¹¹-, -NR^{11a}-, -O-,
 -S(O)_p-(C₁-C₆)alkil-NH-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-NR¹¹-(C₁-C₆)alkil-,
 -C₁-C₆-NH-aril-, -O-(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkil-O-aril-, -S-(C₁-C₆)alkil-,
 -(C₁-C₆)alkil-S-aril-, -(C₁-C₆)alkil-, -(C₁-C₆)alkenil-, -(C₁-C₆)alkinil-,
 -CONH-, -CONR¹¹-, -NHCO-, -NR¹¹CO-, -OCO-, -COO-, -OCO₂-,
 -R¹¹NCONR¹¹-, -HNCONH-, -OCONR¹¹-, -NR¹¹COO-, -HNSO₂-,
 -SO₂NH-, arilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, -R¹¹NCSNR¹¹-, -HNCSNH-,
 -OCSNR¹¹-, -NR¹¹CSO-, -HNCNNH- ir peptidinės jungties imitatoriaus;



D yra -(CH₂)_m-;

p gali būti 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3;

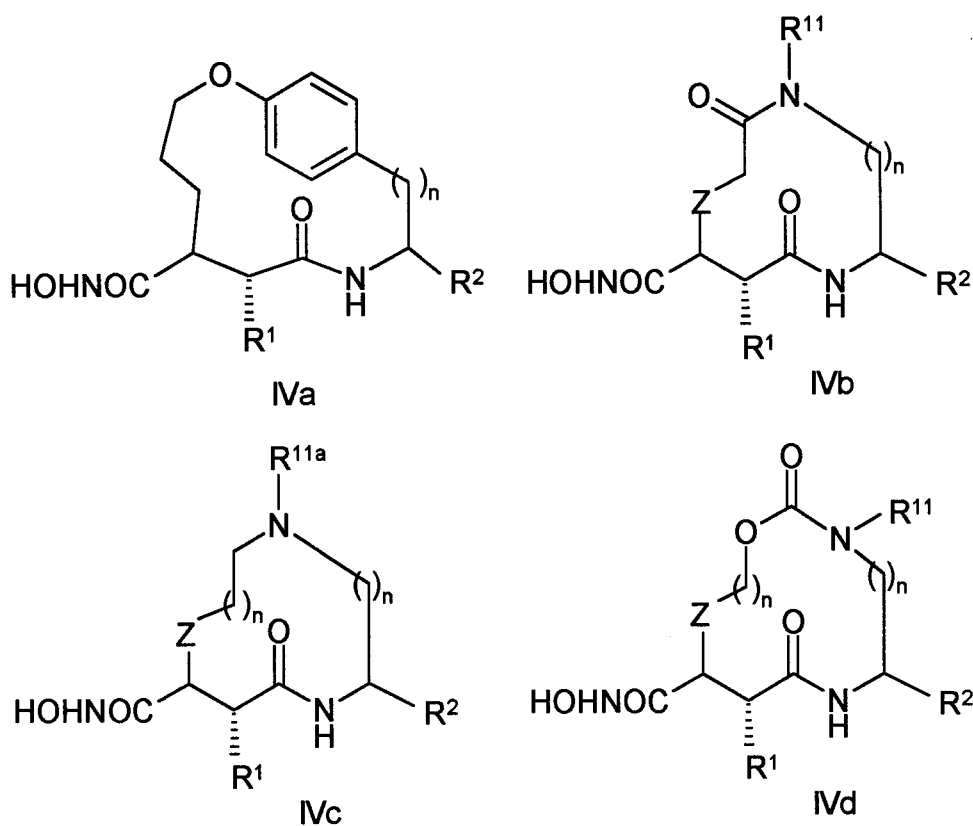
n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4;

W yra -O-, -S(O)_p- arba -NR¹⁰-;

Y yra pasirinktas iš: $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$,
 peptidinės jungties imitatoriaus, 5-nario sotaus, nesotaus arba dalinai
 nesotaus heterociklinio žiedo, kuriame yra 1-4 heteroatomai, pasirinkti
 iš N, O arba S,

su sąlyga, kad makrocikle, kurį I formulėje apima $-\text{A-B-D-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-Y-C(R}^1\text{)-C(U)(R}^4\text{)-}$, yra susijungę ne mažiau nei 11 atomų, ir ne daugiau nei 22 atomai, susidarant ciklui.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IVa, arba IVb, arba IVc, arba IVd:



kuriose:

R^1 yra pasirinktas iš:

H,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-S(O)}_p\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

$-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-O-(C}_0\text{-C}_6)\text{alkil-arilo}$,

alkilo, turinčio 1-20 anglies atomų, kuris apima šakotas, ciklines arba nesočias alkilo grupes,

aklilo su pakaitais,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės arba sulfonamidogrupės,

- (C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₀-C₈)aril-(C₁-C₄)alkil-arilo,
- (C₁-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[S(O)_p-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-S(O)_p-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-arilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,
- (C₁-C₄)alkil-aril-(C₀-C₈)alkil-aril-[O-(C₀-C₈)alkilo],
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-biarilo,
- (C₀-C₈)alkil-O-(C₀-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriuose pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, C₁-C₅-alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrųpės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrųpės arba arilo;

R² yra pasirinktas iš H, -CO₂R⁵, -CONR⁶R⁵, -CONR⁶(OR⁵), -alkilo, -alkilarilo, -alkilheteroarilo, -alkilheterociklo, -arilo, -heteroarilo arba -heterociklo, kuriame yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės (tokios kaip fenoksigrupė), aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės (tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė), arilaminogrupės, guanidinogrupės, N-metilimidazolilo, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, sulfonamidogrupės, karboksamidogrupės arba karboalkoksigrupės;

R^5 yra pasirinktas iš:

$-(CHR^1Y)_n-R^9$, $-C(R^7R^8)_n-W-C(R^7R^8)_m-R^9$,
 $-C(R^7R^8)_m-R^9$, $-C(R^7R^8)_m$ -arilo,
 $-C(R^7R^8)_mCONR^7R^8$,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heteroarilo,
 $-C(R^7R^8)_m$ -heterociklo,

R^6 yra pasirinktas iš:

H, alkilo, $-(C_1-C_6)$ alkil-arilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heteroarilo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-heterociklo,
 $-(C_1-C_6)$ alkil-acilo;

kitu atveju, R^5 ir R^6 gali sudaryti 3-8-narį žiedą, kuris gali būti nesotus, turinti nuo 1 iki 3 heteroatomų, pasirinktų iš -O, $-NR^6$, $-S(O)_p$, arba acilo grupės, kuris gali būti kondensuotas su arilo žiedu;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinkti iš:

H, R^1 , arba sudaryti 3-7-narį žiedą su pakaitais, kuriame gali būti 0-3 nesočios jungtys,

kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, C_1-C_5 alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

jame gali būti -O-, $-S(O)_p$, $-NR^6$, ir šis žiedas gali būti kondensuotas su arilo žiedu su pakaitais,

kurie yra pasirinkti iš:

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės, karboksamidogrupės arba arilo;

R⁹ yra H, alkilas, cikloalkilas, 5-6-naris žiedas, kuriame gali būti 1-2 N, O arba S(O)_p, ir kuriame kaip pakaitai gali būti -OH, -O-(C₁-C₆)alkilas, -O-acil-alkilas, NHR¹⁰ arba arilas;

R¹⁰ yra H arba alkilas, kuriame gali būti pakaitų;

R¹¹ yra vandenilis, 1-6 C atomus turintis alkilas, kuris apima šakotas, ciklines ir nesočias alkilo grupes, žemesnysis alkilas su pakaitais, kuriame pakaitai yra pasirinkti iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės,

-(C₁-C₄)alkil-arilo,

-(C₁-C₈)alkil-pakeisto arilo,

kuriame pakaitas yra pasirinktas iš:

vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, ariloksigrupės, tokios kaip fenoksigrupė, aminogrupės, dialkilaminogrupės, acilaminogrupės, tokios kaip acetamido- ir benzamidogrupė, arilaminogrupės, guanidinogrupės, imidazolilo, indolilo, merkaptogrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, ariltiogrupės (tokios kaip feniltio-), karboksigrupės, karboksamidogrupės, karboalkoksigrupės ir sulfonamidogrupės;

R^{11a} yra H, -SO₂-(C₁-C₆)alkilas, -SO₂-(C₁-C₆)alkil-pakeistas arilas, -SO₂-arilas, -SO₂-pakeistas heteroarilas, -COR⁹, -CO₂t-Bu, -CO₂Bn, kur pakaitas yra pasirinktas iš:

103

vandenilio, C₁-C₅ alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksigrupės,
aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės,
acilaminogrupės, tiogrupės, tioalkilo, karboksigrupės,
karboksamidogrupės arba arilo;

- m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
p gali būti 0, 1 ir 2;
W yra -O-, S(O)_p arba NR¹⁰;
Z yra CH₂ arba O;
Y yra pasirinktas iš: -CONR¹⁰-, -NR¹⁰CO-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰SO₂-,
peptidinės jungties imitatoriaus, sotaus, nesotaus arba dalinai sotaus
5-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš
N, O arba S.

10. Junginys pagal 1 pinktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį
pasirenka iš grupės, į kurią įeina:

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-metilkarboksamido)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(karboksimetil)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-benzilkarboksamido)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(hidroksimetil)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-alanin-N-metilamid)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[L-(O-metil)tirozin-N-
metilamid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[L-(O-tret-butil)serin-N-
metilamid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-serin-N-metilamid)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

604

- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(glicin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-alanin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(beta-alanin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[D-(O-tret-butil)serin-N-metilamid]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(D-serin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-lizin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(L-valin-N-metilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-piridil)etilkarboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(4-metil)piperazinilkarboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazolil)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-imidazolil)karboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(2-benzimidazolil)metilkarboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(3-imidazolil)propilkarboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[2-(4-aminosulfonilfenil)etilkarboksamido]-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(glicin-N,N-dimetilamid)-**
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(1-adamantilkarboksamido)-**[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[(4-aminoindazolil)karboks-amido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N,N-dietilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-izopropilkarboks-amido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-ciklopropilkarboks-amido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(N-tret-butilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-izopropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-etil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-ciklopropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin -(N-tret-butil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-ciklobutil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-morfolino)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-2-hidroksidimetil-etil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-etilmetilpropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-dimetilpropil)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(N-(di-2-hidroksimetil)etilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;
2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[glicin-(4-hidroksi-piperidin)amid]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-(2-benzimidazol-karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,5R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-izobutil-2-[S-(metil)-2-fenilmetil-karboksamido]-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(karboksimetil)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(N-metilkarboksamido)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas;

4S,7R,8S-5-aza-6-okso-12-oksa-7-izobutil-2-(glicin-N-metilamid)-[12]paraciklofan-8-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-10-t-butoksikarbonil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas;

2S,3R,6S-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekano hidrochloridas;

2S,3R,6S-10-acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas;

2S,3R,6S-10-benzenesulfonil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotetradekanas;

2S,3R,6S,12(R,S)-10-acetil-5,10-diaza-2-(N-hidroksikarboksamido)-6-(N-metilkarboksamido)-12-metil-1-oksa-4-okso-3-(3-fenilprop-1-il)ciklotridekanas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(hidroksikarboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-metoksiletiloksi)karboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-((2-feniletiloksi)karboksi)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(1-(n-metilkarboksamido)metilkarboksil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilamino-sulfonil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-(N-metilamino-sulfonil)butylkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(N-metilamino-sulfonil)heksilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(karbometoksi)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(hidroksikarbonil)etilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksi-karbonil)karboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitinkarboksimetil)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochloridas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin(4-t-butoksi-karbonil)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-ornitin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochloridas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-lizinkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-serin(O-tret-butyl)-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(L-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(D-alanin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(glicin-N-metilamid)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(benzilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**
- 2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-feniletikarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;**

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-difeniletillkarboksamido)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(2-piridil)etillkarboks-
amido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-sulfonilamino-
fenil)etillkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(3,4-dimetoksi-
fenil)etillkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(2-(4-morfolino)etil-
karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(4-morfolino)propil-
karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido hidrochloridas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-imidazolil)propil-
karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(3-(1-imidazolil)propil-
karboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(cikloheksilkarboksamido)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-(4-metilpiperazin-1-
ilkarboksamido)-[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,3R,6S-3-aza-4-okso-10-oksa-5-heksil-2-dimetillkarboksamido)-
[10]paraciklofan-6-N-hidroksikarboksamidas;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-
2-(N-metillkarboksamido)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-
2-[N-(2-piridil)metillkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboks-
amido trifluoracetatas;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-
2-[2-(5-metiltiazolil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboks-
amidas;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-
2-[(2-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;

- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(3-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[(4-piridil)karboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[4-(N-etoksikarbonil)piperidinkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[4-hidroksicikloheksilkarboksamido]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N-metilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-N,N-dimetilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-(glicin-2-piridilamid)-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(3,4,5,6-tetrahidropiridil)amid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-(4-hidroksi)piperidinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-pirolidinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-N-morfolinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-(4-metil)N-piperazinilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas;
- 2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-7-metil-2-[glicin-2-(5-metil)thiazolilamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamido trifluoracetatas;

2S,13S,14R-1,7-diaza-8,15-diokso-9-oksa-14-izobutil-2-[glicin-N-morfolinamid]-ciklopentadekan-13-N-hidroksikarboksamidas;

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(glicin-N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(N^ε-H-L-lizin-α-N-H-amido trifluoracetato) -11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(L-alanin-α-N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-2-(β-alanin-N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-mezitilensulfonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-t-butiloksikarbonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamido) hidrochloridas;

5S,8R,9S-6-aza-2,7-diokso-5-(N-metilkarboksamido)-1-oksa-8-izobutilciklododekan-9-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-7-N-bezensulfonil-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-(p-amino-N-bezensulfonil)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-trifluormetansulfonil-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-2-(N-metilkarboksamido)-7-N-(N-metilimidazolsulfon-4-il)-12-izobutilciklotridekan-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutilciklotridekan-

2-(L-norleucin- α -N-metilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutylciklotridekan-

2-(L-serin- α -N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutylciklotridekan-

2-(glicin-N-dimetilamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12(R)-izobutylciklotridekan-2(S)-

(glicin-N-1,2-etilendiamin-N',N'-dimetilamid)-11(S)-(N-hidroksi-karboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutylciklotridekan-2-(glicin-N-

morfolinoamid)-11-(N-hidroksikarboksamidas);

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutylciklotridekan-2-(L-leucin-

α -N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamidas); ir

2S,11S,12R-1,7-diaza-8,13-diokso-12-izobutylciklotridekan-

2-(L-treonin- α -N-metilamid) -11-(N-hidroksikarboksamidas).

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 1 punktą.

12. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 2 punktą.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 3 punktą.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 4 punktą.

15. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 5 punktą.

16. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 6 punktą.

17. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 7 punktą.

18. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 8 punktą.

19. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 9 punktą.

20. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio junginio pagal 10 punktą.

21. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 1 punktą.

22. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 2 punktą.

23. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 3 punktą.

24. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 4 punktą.

25. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 5 punktą.

26. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 6 punktą.

27. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 7 punktą.

28. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 8 punktą.

29. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 9 punktą.

30. Žinduolio uždegiminės ligos gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, skiria terapiškai efektyvų kiekį junginio pagal 10 punktą.

31. Būdas pagal bet kurį iš 21-30 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginio vartojimo būdas yra peroralinis.

32. Agrekanazės inhibitorių nustatymo testas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

(a) tirpios agrekanazės generavimą, stimuliuojant kremzlių daleles;

(b) agrekanazės fermentinio aktyvumo nustatymą, panaudojant generuotą (a) stadijoje tirpią agrekanazę, ir agrekano fragmentų, turinčių ARGSVIL galinę seką, kiekio nustatymą;

(c) agrekanazės inhibavimo įvertinimą, lyginant kiekį produkto, susidariusio esant junginiui, su kiekiu produkto, susidariusio nesant junginio.